6

Ueber primäres Leberkarzinom

unter Anführung eines Falles

von primärem desmoplastischen Leberkrebs.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medizinischen Facultät

der

K. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Otto Fuhrhans

appr. Arzt

aus **Frankenberg** (Hessen-Nassau).

Würzburg.
Anton Boegler'sche Buchdruckerei
1904.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent:
Herr Geh.-Rat Prof. Dr. v. Rindfleisch.

Seinem lieben Schwiegervater

Herrn Gutsbesitzer

Heinrich Schwalenstoecker

in Corbach (Fürstentum Waldeck)

in herzlicher Verehrung

gewidmet

vom Verfasser.

Beim primären Karzinom der Leber treten mehrere Formen auf, die zuerst von HANOT et GILBERT in folgende unterschieden wurden:

1) Den „Cancer massif", jene Form, bei der sich nur ein Knoten oder einige wenige Knoten entwickeln, welche hier und dort, am häufigsten im rechten Lappen, ihren Sitz haben. Der einzelne Knoten, der eine recht bedeutende Grösse erlangen kann, ist meist kugelig und besteht aus einem bald weichen, bald derben weissen oder leicht geröteten Gewebe, das von der Schnittfläche mehr oder weniger, mitunter jedoch nur sehr wenig Saft abstreichen lässt. Das Gewebe des Tumors ist stellenweise scharf von dem Lebergewebe abgegrenzt und letzteres sichtlich verdrängt und verschoben, die Gallengänge und die Gefässe sind oft komprimiert. An anderen Stellen geht der Tumor allmählich in das Lebergewebe über und bricht zuweilen auch in die grossen Gefässstämme oder auch in die grossen Gallengänge ein.

2) Den „Cancer avec cirrhose" oder die krebsige Cirrhose oder der cirrhoseartige Krebs, der sich unter dem Bild einer cirrhotischen, granulierten, höckerigen Leber darstellt, deren zwischen derben Bindegewebszügen gelegene Parenchyminseln zu einem Teil aus weisslichem oder bräunlichem Krebsgewebe bestehen.

3) Den „Cancer modulaire", der eine Metastasierung des primären Knotens durch Versprengung zahlreicher kleiner, und dadurch eine Zersetzung der Leber mit zahlreichen Knoten darstellt.

Diesen fügt ZIEGLER noch eine vierte Form an, bei der das periportale Bindegewebe der Sitz der Krebsknoten ist; man sieht hierbei die Pfortaderäste begleitet von weissen, schwellenden, dicht aneinander gelagerten, untereinander verschmelzenden Knoten, die längs der grösseren Pfortaderäste ziemlich gross, in den feineren Verzweigungen nur klein sind.

Der primäre Leberkrebs ist eine seltene Erkrankung. Als man ihn durch die Untersuchungen BAYLES im Anfang des vorigen Jahrhunderts kennen lernte, wurden die Beobachtungen über angeblich primäre Karzinome der Leber in den folgenden Jahrzehnten ganz ungemein zahlreich. Da wies VIRCHOW nach, einen wie günstigen Nährboden für die Entwicklung metastatischer Karzinome die Leber bildet und wie oft der sekundäre Krebs dieses Organs sich findet. Die Häufigkeit der „sekundären" Krebsentartung in der Leber hat wohl zum Teil ihren Grund in der Grösse und topographischen Lage des Organs, die es mit den meisten übrigen Organen der Bauchhöhle in Kontakt bringt, wodurch das Ueberwuchern einer Geschwulst von diesen auf die Leber begünstigt wird. Bei dem doppelten Gefässsystem der Leber, das ihr ausser dem Aortenblut auch noch das venöse aus den Verdauungsorganen zuführt, ist aber das Entstehen des Leberkrebses auf metastatischem Wege viel häufiger, indem sich Krebsteilchen von dem primären Tumor loslösen, durch die Pfortaderäste in die Leber geschleppt werden und dort neue Karzinome erzeugen. Diese Entstehungsursache wird weiter begünstigt durch die Verlangsamung, die der Blutstrom aus der Pfortader bei seinem Eintritt in die Leber erfährt. In Berück-

sichtigung dieser für das Auftreten von Metastasen praedisponierender Momente sind viele so weit gegangen, dass sie behaupteten, bei gleichzeitiger Krebsentartung der Leber und eines anderen Organs, namentlich eines dem Pfortadergebiet angehörigen, sei der Krebs des letzteren als primärer, derjenige der Leber als sekundärer anzusehen, das hiesse also, die Diagnose „primärer Leberkrebs" sei nur dann zu stellen, wenn alle anderen Organe ganz frei von Krebsknoten wären. So bestritt Riesenfeld im Jahre 1868, nachdem die Häufigkeit des primären Leberkarzinoms in früherer Zeit weit überschätzt worden war, überhaupt das Vorkommen eines wirklich primären aus der Leber entstandenen Karzinoms vollständig und behauptete, stets sei einmal eine primäre Affektion eines anderen Organs dagewesen, sie sei symptomlos vorübergegangen. Wenn auch diese Ansicht längst durch zahlreiche mikroskopische Befunde niedergelegt ist, bleibt doch die Tatsache bestehen, dass im Vergleich mit den sekundären Formen der primäre Leberkrebs sehr selten ist.

Der Ausgangspunkt des primären Leberkrebses sind nach Hanot's und Gilbert's Ansicht in allen Fällen die Leberzellen selbst, während Ziegler ausserdem noch die Gallengänge als ersten Entwicklungsherd des primären Leberkrebses anspricht.

Im Jahre 1866 hat Naunyn eine Abhandlung über die Entwicklung des Leberkrebses veröffentlicht. In derselben beschreibt er einen Fall von primärem Leberkrebs, indem er die Entstehung des Karzinoms auf eine Wucherung der Gallengangsepithelien zurückführen konnte; auch glaubte er an manchen Stellen seines Präparates einen direkten Uebergang von Leberzellen in Krebszellen annehmen zu können. Es handelte sich um ein Karzinom der Leber und der Gallenblase. Der Ductus choledochus war durch einen Stein ver-

schlossen. Die kleinen Gallengänge waren an manchen Stellen erweitert. Neben den an und für sich vergrösserten Epithelien dieser Gallengänge fielen wieder einzelne Epithelien ganz besonders, sowohl wegen ihrer Grösse, als auch durch ihre besonders grossen Kerne auf. Die erweiterten Gallengänge konnte NAUNYN bis zur Neubildung verfolgen. Starke Bindegewebszüge zogen in das Innere eines Leberacinus und teilten denselben in viele Hohlräume. Weiterhin sagt dann NAUNYN: diese Hohlräume kommunizieren vielfach untereinander, zeigen bald nach allen Richtungen hin gleiche Durchmesser, bald überwiegt ein Durchmesser erheblich und sie stellen ein dementsprechendes Netzwerk dar. Es ist dasselbe Bild, wie man es auch in früheren Stadien der diffusen chronischen Hepatitis nicht selten sieht, nur sind im vorliegenden Fall die Hohlräume erheblich grösser, und während dieselben dort von Leberzellen erfüllt sind, ist hier in der Mitte der Hohlräume ein Lumen bemerklich, während die hohle Fläche derselben bekleidet wird von einem Epithelium. Dasselbe gleicht in jeder Beziehung dem des Gallengangs, dessen Verfolgung hierher führt. Nur selten gelingt es den Uebergang desselben in den Acinus deutlich zu beobachten. Man sieht dann, wie das Epithel des Gallengangs in das jene Hohlräume auskleidende kontinuierlich übergeht, während sich andrerseits das Lumen des Gallengangs zu dem des letzteren erweitert. Gegen die Peripherie der Geschwulst hin werden die erwähnten Hohlräume kleiner, die sie trennende Septa dünner und zarter. In den Hohlräumen ist ein zentrales Lumen nur noch hier und da als schmaler Spalt sichtbar, meist sind sie ganz von den beschriebenen grossen Epithelzellen ausgefüllt. An solchen feinen Schnitten sieht man, dass sich gegen die Peripherie der Geschwulst hin die neugebildeten Zellen in bald scheinbar durch-

einander verlaufenden, bald netzartig verflochtenen kurzen Reihen anordnen, wie sie meist die Leberzellen an dieser Stelle bilden. Häufig schieben sich diese Reihen zwischen die Leberzellenhaufen ein; an anderen Stellen aber sieht man, wie eine Reihe neugebildeter Zellen in eine Leberzellenreihe übergeht. Hier ist die Grenze des Neoplasmas, d. h. was Leberzelle, was neugebildete Zelle, ist schwer zu bestimmen. Es scheint, als ob die Leberzellen unter Vergrösserung ihres Kernes und Aufhellung des hier stark körniggetrübten Zellinhalts zu Zellen des Neoplasmas werden.

Eine sichere Beobachtung über die Umwandlung von Leberzellen in Krebszellen hat weiterhin im Jahre 1868 in seiner Dissertation Fetzer veröffentlicht. Er sah, dass sich zwischen dem gesunden Lebergewebe und dem Krebsgewebe ein eigentümliches Zwischengewebe fand. An die normalen Leberzellenbalken schlossen sich solche, die besonders durch Vergrösserung der Zellen verbreitert waren. Die Zellen selbst, deren Kerne normal, liessen einen feinkörnigen Inhalt erkennen. Manchmal waren die Leberzellenbalken auch dadurch vergrössert, dass die Zellen in doppelter Reihe gelagert waren. Sämtliche Zellen dieser Leberzellenbalken zeigten eine schwächere gallige Färbung. Gegen das Krebsgewebe nahmen diese verbreiterten Leberzellenbalken eine mehr rundliche Gestalt an. In diesen runden Balken zeigten die Zellen die Anordnung wie Cylinderepithel. Adenomähnlichen Bau hatten diese runden Haufen nicht, da kein Drüsenlumen sich vorfand. Weiter gegen die Krebszellen hin verwischten sich die Zellgrenzen, ihr Protoplasma hellte sich auf, und von der galligen Inbibition blieb nichts mehr übrig. Ferner traten durch Verschmelzung der Leberzellen grössere Protoplasmaklumpen auf und auch Stellen, an denen sich das Protoplasma um die Kerne herum-

gruppierte. Die dadurch entstandenen Zellen zeigten den Charakter der Krebszellen.

Aehnlich schildert Wulff zwei Präparate, an denen er den Uebergang der Leberzellen in Krebszellen konstatieren konnte. Ueber sein erstes Präparat sagt dieser Autor, nachdem er die Verbreiterung der Leberzellenbalken gegen die Geschwulstmasse beschrieben hat, folgendes: „So schwer es nun auch ist, überall diesen Zusammenhang zwischen Leber- und Krebsgewebe direkt nachzuweisen, so kann man doch unschwer einzelne Stellen auffinden, wo das Bild des Uebergangs aufs allerdeutlichste in die Augen fällt. Die gelbliche Farbe der sich gegen die Geschwulst hin sehr verbreiternden Leberzellenbalken wird allmählich heller und der Kern der Leberzelle vergrössert sich und nimmt allmählich ganz die Beschaffenheit der definitiven Leberzellenkerne an, so dass 2 bis 3, und wenn schon vorher Teilungen der Kerne stattfanden, auch mehrere Kerne der Art entsprechend der Anordnung der Zellen in den Leberzellenbalken nebeneinander liegen. An vielen Stellen bemerkt man weiter noch, dass diese so angeordneten und aufgehellten Protoplasmamassen, wo sie an Farbe schon den Krebszellen gleichen, Andeutungen von neugebildeten Zellengrenzen zeigen, wo dann diese neuen Zellen kleiner als die der vorhandenen Leberzellen der Umgebung sind, und einerseits die vorhandenen modifizierten Kerne an sich tragen, andrerseits aber auch anfänglich ohne bemerkbaren Kern als helle granulierte Massen auftreten, die dann erst weiter vorgerückt gegen das Krebsgewebe hin einen solchen erkennen lassen.“ Das zweite Präparat Wulffs lässt den Uebergang der Leber- in Krebszellen im Allgemeinen gerade so verfolgen jedoch mit dem Unterschiede, dass die Leberzellenbalken zuerst in Adenome übergehen.

Kindt kommt in seiner Dissertation an der Hand

von 4 zusammen getragenen und einem ihm vom Herrn Geheimrat Heller übergebenen und genau untersuchten Falle zu dem Schlusse, dass der primäre Leberkrebs seinen Ursprung von den Gallengangsepithelien nimmt, und dass die Leberzellen keinen Anteil an der Krebsbildung haben.

Andererseits hat Delkeskamp 21 Fälle aus der Literatur gesammelt und einen Fall beschrieben, die ihn zu der Ueberzeugung führen, dass der primäre Leberkrebs fast ausnahmslos von den Leberzellen seinen Ausgang nimmt.

Im Ziemssen'schen Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie beschreibt Schüppel, der gleich Naunyn als summarisches Ergebnis der bisherigen Untersuchungen den Satz hinstellt, dass die Zellen des primären Leberkrebses als Abkömmlinge teils der sekretorischen Drüsenzellen der Leber, teils der Epithelzellen der kleineren Gallengänge zu betrachten seien, den Vorgang der krebsigen Transformation folgendermassen: „Zunächst macht sich eine Vergrösserung der Leberzellen bemerklich, wodurch die betreffenden Zellenbalken sich merklich verbreitern. Die radiär verlaufenden Leberzellenreihen sondern sich von ihren seitlichen Nachbarn, indem die queren Verbindungsstücke zwischen jene Reihen eingezogen werden. Die Konturen der vergrösserten Leberzellen werden undeutlich, scheinen sich sogar ganz zu verlieren, der ganze Leberkomplex scheint sich somit zu einem gleichartigen Protoplasmaballen mit einer entsprechenden Zahl von Kernen umzuwandeln. In diesem Zellenkomplex findet nunmehr eine Vermehrung der vorhandenen Kerne durch Teilung auf etwa die doppelte bis vierfache Zahl der ursprünglich vorhandenen Kerne statt. Um die jungen Zellen gruppiert sich das Protoplasma, es treten neue, wenn auch ziemlich undeutliche Grenzlinien zwischen den jetzt in ver-

mehrter Menge vorhandenen Zellen auf. Gleichzeitig nehmen die jungen Zellen manchmal eine solche Ordnung an, dass sie wie die Epithelien eines Drüsenschlauches gleichförmig um das zentrale Lumen des letzteren gelagert erscheinen. Aber dabei bleibt es niemals stehen; die Zellvermehrung schreitet vielmehr sehr bald in atypischer Weise fort, und da, wo früher ein Leberzellenbalken von Kapillaren umrahmt gesehen wurde, sehen wir jetzt einen weiten, rundlichen, ei- oder walzenförmigen Hohlraum (Alveolus), welcher mit einem Zellbalken von dunkelkörnigem Aussehen vollständig erfüllt ist."

Ich möchte noch den Fall von Nölke erwähnen, welcher den Uebergang der Leberzellen in Krebszellen folgendermassen beschreibt:

„Verfolgen wir die feineren Vorgänge dieses Ueberganges von dem erhaltenen Lebergewebe aus, so finden wir letzteres zunächst wenig verändert, die Zellen sind von normaler Grösse, ihr Protoplasma zeigt die gewöhnliche gallige Färbung, die Kerne sind einfach ohne auffällige Veränderungen. An einzelnen Stellen sind die Zellbalken durch dazwischen wucherndes Bindegewebe weiter auseinander gedrängt. Weiterhin gegen die Neubildung durchbricht diese Wucherung auch die Zellbalken und schliesst einzelne kurze Reihen von Zellen ab. Einzelne der letzteren zeigen dabei eine eigentümliche Veränderung. Sie sind auffallend gross, gequollen; ihr Protoplasma nimmt eine helle Färbung an; die Kerne sind meist von der doppelten bis dreifachen Grösse der normalen Leberzellenkerne von rundlicher, bläschenförmiger Gestalt. Im weiteren finden wir dann diese im ganzen noch den Leberzellen gleichenden Zellen dicht aneinander gedrängt, zu grösseren unregelmässigen Haufen, umgeben von feinen Bindegewebsfasern. Ihr Protoplasma hellt sich mehr und

mehr auf; in manchen Zellen scheinen doppelte Kerne vorhanden zu sein, kleiner als die obenerwähnten, doch beträchtlich grösser als die Leberzellenkerne, in andern sieht man Reste abgelaufener Kernteilungen. Schliesslich treffen wir derartige Zellenkomplexe, die sich von den benachbarten ausgebildeten Krebsalveolen nach Form und Färbung der Zellen kaum mehr unterscheiden."

Eggel hat in seiner Dissertation 162 Fälle aus der Literatur aufgestellt und einen von ihm selbst beobachteten Fall diesen hinzugefügt. Er sagt: „Aus dem Inhalt der Tabelle ergibt sich hinsichtlich des Verhältnisses der primären Karzinome der Leberzellen zu denjenigen der Epithelien der kleinen Gallengänge ein bedeutendes Ueberwiegen der ersteren, nämlich 99 gegenüber 17 Fällen. Es mag sich dies vielleicht davon herleiten, dass die Leberzellenkarzinome von jeher wegen ihrer Seltenheit mit grösserer Sorgfalt gesammelt und publiziert wurden als die der Gallengänge. Wollte man aber diese Deutung nicht gelten lassen, so könnte man unter der weiteren Voraussetzung, dass zwischen Regenerations- und Proliferationsfähigkeit eine gewisse Beziehung besteht, vielleicht daran denken, dass beim Menschen die Proliferationsfähigkeit der Leberzelle eine höhere wäre als die der Gallengangsepithelien. Podwyssozki hat ja bekanntlich für die Ratte und Katze gegenüber dem Meerschweinchen und Kaninchen nachgewiesen, dass die beiden ersteren sich durch stärkere Regenerationsfähigkeit der Leberzellen im Vergleich zu den Gallengangsepithelien auszeichnen, während bei den letztgenannten Tieren das entgegengesetzte Verhältnis besteht."

Bezüglich der Metastasierung sagt Eggel später, war früher die Ansicht vertreten, dass eine solche beim primären Leberkarzinom nur ausnahmsweise stattfinde. So schrieb z. B. Frerichs, der primäre Krebs setze nur selten Metastasen, und Schüppel, er bilde keine solchen,

sondern greife höchstens per continuitatem auf die Nachbarorgane über. Dem gegenüber ergibt sich aus der obigen Tabelle, dass die Bildung metastatischer Herde vom primären Leberkrebs aus nicht so selten vorkommt, denn es waren bei 66 Fällen Metastasen in anderen Organen oder wenigstens den Lymphdrüsen vorhanden, und von den übrigen Fällen hatten 35 zur Bildung von Geschwulstthromben in den grossen oder kleinen Venen geführt. Nach den thoracalen und mesenterialen Lymphdrüsen bildeten am häufigsten (23 Mal) die Lungen den Sitz von Metastasen.

Viel besprochen wurde der Umstand, dass weit öfter von metastatischen Thromben in der Pfortader als in den Lebervenen die Rede ist. Rayem und Gilbert z. B. sehen die Ursache dieses Befundes darin, dass die Karzinomzellen in die offenen Wurzeln der Lymphgefässe einwuchern und von diesen aus in die Pfortaderäste gelangen sollten. Ich glaube, dass die Erklärung viel näher liegt und darin zu suchen ist, dass die Thromben in den grossen Lebervenen infolge der Kürze der letzteren bei der Sektion leicht übersehen werden oder auch ausfallen können."

Derselbe Verfasser hat auch genaue Angaben darüber gemacht, wie oft das Karzinom mit Cirrhose verbunden war. Er schreibt: „Sehr auffällig ist die grosse Zahl der Fälle wo die Leber im Ganzen cirrhotisch erkrankt war, und es ist zu bedauern, dass so viele Autoren bei der Veröffentlichung ihrer Beobachtungen eine diesbezügliche Angabe unterlassen haben, da sich sonst vielleicht sehr interessante Befunde ergeben hätten. Die Frage nach dem Vorhandensein von Cirrhose ist im Ganzen bei 82 Fällen berücksichtigt und unter diesen 70 Mal bejaht, zwölf Mal aber negiert, woraus sich ein Verhältnis von 85,4% zu 14,6% ergäbe.

Nehmen wir die Krebse der Leberzellen allein, so fand sich bei 66 Fällen eine Angabe über Cirrhose und unter diesen 57 Mal oder in 86,4% in positivem, neun Mal oder in 13,6% in negativem Sinne.

Unter den von den Gallengangsepithelien ausgehenden Krebsen war fünf Mal Cirrhose vorhanden, drei Mal nicht (neun Mal fraglich), das Verhältnis würde sich also, soweit man überhaupt aus diesen geringen Zahlen einen Schluss ziehen kann, auf 62,5%:37,5% stellen, also wesentlich niedriger als bei den Leberzellenkarzinomen.

Speziell bei den 42 Fällen von Karzinoma adenomatosum der Leberzellen — EGGEL unterscheidet das primäre Karzinom der Leber, indem er die histologische Struktur als Einteilungsprinzip verwendet, in zwei Hauptgruppen, in das Karzinoma solidum und das Karzinoma adenomatosum, unter letzterem alle diejenigen Formen zusammengefasst, die entweder überwiegend oder vollständig adenomatösen Bau aufweisen — ist 28 Mal über das Bestehen einer Cirrhose berichtet, und zwar war eine solche 27 Mal zu konstatieren und ein Mal fehlte sie, also 96,4%:3,6%. Selbst wenn man hier alle 14 anderen Fälle, wo bezüglich cirrhotischer Veränderungen in den geschwulstfreien Leberpartieen keine Angaben vorliegen, als frei von Cirrhose annehmen wollte, wozu sicherlich keine Berechtigung besteht, so bliebe noch ein Verhältnis von 64,3% der Adenokarzinome mit, gegenüber 35,7% ohne gleichzeitige Lebercirrhose, also immerhin noch auffallende Zahlen.

Noch bedeutsamer gestaltet sich das Verhältnis, wenn wir aus der ganzen Tabelle die in der diffusen Form aufgetretenen Leberkrebse herausgreifen: unter 20 Fällen 15 Mal Angabe über das Vorhandensein von Cirrhose, jedesmal im positiven Sinn; so bestand also

jedenfalls, selbst wenn wir alle zweifelhaften Fälle als negativ annehmen, in 75 % der Fälle Cirrhose der Leber.

Nicht ganz so hervortretend sind die Zahlenunterschiede bei der massiven Form: unter 22 auf Cirrhose untersuchten Fällen waren 20 damit behaftet, zwei frei davon, also 90,9 %: 9,1 %. Relativ am wenigsten häufig ist die Cirrhose bei der knotigen Form: unter 43 Fällen war sie 34 Mal vorhanden, neun Mal nicht, demnach 79,1 %: 20,9 %.

Was schliesslich noch die Art der Cirrhose betrifft, so handelte es sich unter den 70 Fällen wo Cirrhose beobachtet wurde, nur 8 Mal um die hypertrophische Form derselben, also nur in 11,4 %. In den übrigen Fällen wird die Cirrhose mehr oder weniger deutlich als atrophische gekennzeichnet."

Siegenbeck van Heukelomm beschreibt 3 Fälle jener typischen Combination von Adenokarzinom der Leber mit Cirrhose, die Perls als Cirrhosis carcinomatosa bezeichnet hat: Annuläre Cirrhose, in welcher man neben Inseln von Lebergewebe zahlreiche, weichere, braune, graurötliche oder gelbgrün gefärbte, meistens runde, schwammige Neubildungen regellos verteilt eingelagert findet, die von der Grösse einer Kirsche und darüber bis zu den kleinsten Knoten wechseln. Hervorgehoben zu werden verdient die genaue mikroskopische Untersuchung der Uebergänge der normalen Leberzellen in die Zellen der Neubildung; mit Recht hebt Verfasser hervor, dass nicht leicht in anderen Organen sich so häufig die Stellen finden, „wo sich nebeneinander die normale Epithelzelle und ihre entartete Nachbarin beobachten lassen". In erster Linie lässt sich an der umgewandelten Zelle ein Unterschied in der Farbe und im Verhalten des Protoplasmas wahrnehmen. Erstens verlieren die Zellen die eigentümliche graubraune Farbe der Leberzellen, das Protoplasma wird farblos und frei

von Pigmentkörnchen; sogar die Zellen, welche die kleinen atypischen Gallenkapillaren, in denen ein Konkrement sich zeigt, bekleiden, sind farblos. Diese Erscheinungen könnten nach des Autors Erachten als erster Schritt auf dem Wege der Anaplasie angesehen werden. Zweitens ist das Protoplasma gröber gekörnelt, die übrigen Veränderungen am Protoplasma sind degenerativer Natur: Vakuolen und Fettkugeln; sie treten sehr bald auf, so schnell, dass es bisweilen scheint, als ob schon die ersten Veränderungen am Protoplasma mit den Prozessen der Degeneration zusammenhingen.

Der am meisten auffallende Unterschied zwischen den Leberzellen und den Zellen der Neubildung besteht aber in der Verschiedenheit des Kernes, dieser nimmt an Grösse zu, enthält mehr Chromatin und wird polymorph. Höchst charakteristisch sieht man in der Umgebung der Stelle, wo sich die Umwandlung vollzieht, bei einzelnen sonst noch normalen Leberzellen schon die Veränderung der Kerne auftreten, als ob der Einfluss, der den Kern der Neubildungselemente so formationsreich und gross macht, sich auch bereits auf die weiter abgelegenen Kerne erstrecke. Neben dem veränderten Chromatingehalt fallen die grossen Nucleoli auf. Was die Beziehungen zwischen dem Protoplasma und verändertem Kern betrifft, so finden sich zwar Leberzellen mit normalem Protoplasma und verändertem Kern, aber keine Zellen mit verändertem Protoplasma und normalem Kerne. Der Autor glaubt, dass, soweit die uns jetzt zur Verfügung stehenden Mittel ein Urteil ermöglichen, die ersten Veränderungen bei Entstehen dieser Neubildungen in den Kernen zu suchen sind.

Für die merkwürdige Kombination von Karzinom und Cirrhose konnte er keine Erklärung finden; eine Beziehung liegt nahe, denn ein zufälliges Zusammentreffen sei nicht zu vermuten: Die häufigen sekundären

Karzinome gehen so selten mit der Cirrhose zusammen, und das so selten vorkommende primäre Karzinom kombiniert sich so oft mit der Cirrhose. Die Cirrhose als Folgezustand ist natürlich auszuschliessen, dass sie die Ursache der Neubildung sei, ist möglich, aber erst zu beweisen. Er wäre zur Auffassung geneigt, dass, wenn in einer cirrhotischen Leber das zu karzinomatöser Entartung Anlass bietende aetiologische Moment in Wirksamkeit tritt, der Form der Neubildung durch die vorhandene Cirrhose eine bestimmte Richtung gegeben wird. LUBARSCH möchte die Karzinomentwicklung in der cirrhotischen Leber als das Schlussglied einer Reihe betrachten, die mit stark vorspringenden hypertrophierenden Leberinseln in einer Cirrhose beginnt, durch Geschwulst-Adenombildung zum typischen Karzinom hinüberführt, und der Ueberlegung ORTH's zustimmen, der bei der Besprechung der einschlägigen Verhältnisse sagt: „Man wird unwillkürlich zu der Frage angeregt, ob nicht etwa hier eine aus irgend einer, leider unbekannten Ursache entstandene vicariierende Hypertrophie über das Ziel hinausgeht und durch atypisches Wachstum zur Geschwulstbildung führe".

In seinem Werk „die Lehre von den Geschwülsten" sagt BORST bei den Kapiteln über „multiple knotige Hyperplasie der Leber bei Cirrhose" und „Adenom" und „Krebsentwicklung" in der Leber bei Cirrhose folgendes: In der Leber kommen nun Neubildungen vor, die sich ebenfalls unter ähnlichen obwaltenden Schädlichkeiten (Cirrhose etc.) entwickeln, bei denen aber die Hyperplasie des Parenchyms einen selbständigeren Charakter annimmt, d. h. sich durch zentrales Wachstum aus sich heraus und gewissermassen auf eigene Faust vergrössert, so dass schärfer umschriebene, gelbliche, geschwulstartig vorquellende Knoten entstehen, die multipel auftreten und bis Kirschgrösse erreichen können. Das Nachbar-

gewebe ist in der nächsten Umgebung solcher Knoten oft komprimiert.

Meist werden diese Knoten als hügelige Gebilde beschrieben; ich habe aber vielfach eine ganz glatte Gestalt, ähnlich einer bikonvexen Linse, selbst bei relativ grossen Knoten, durch Serienschnitte konstatiert; im allgemeinen kann man sagen, dass diese Gebilde der Kugelform zustreben, wenn sie die letztere auch infolge des Einschlusses in cirrhotisches Bindegewebe selten genug vollkommen erreichen.

In diesen Knoten findet man zylindrische und abgeplattete solide Stränge von Leberzellen in willkürlicher Anordnung, die man bald auf Quer-, bald auf Schräg- oder Längsschnitte zu sehen bekommt (sogen. trabeculäres Adenom), weiterhin tritt aber auch da und dort ein feines rundliches Lumen in vielen dieser Leberzellenstränge auf, das (auf Querschnitten durch die Stränge) von radiär gestellten, pyramidenförmigen Zellen umkleidet ist, so dass Analoga von Gallengängen entstehen, in denen hie und da auch ein gallig gefärbtes schleimiges Sekret beobachtet wurde; die ganze Neubildung ist in einem zarten, maschenförmigen Gerüst von Blutgefässen eingebettet. An der Peripherie der Knoten findet sich bei den grösseren Exemplaren eine Art Kapsel; diese ist jedoch von den gröberen Balken des cirrhotischen Bindegewebes gebildet und nicht als eine besondere, dem Knoten zugehörige Kapsel aufzufassen, mittelst deren sich der Knoten von der Umgebung abgesondert hätte.

In den geschilderten Fällen spricht man von multipler knotiger Hyperplasie oder bereits von Adenombildung in der Leber; die Beziehungen zur einfachen Hypertrophie und Hyperplasie sind aber so eng und das allmähliche Hervorgehen der grösseren, abgegrenzten hyperplastischen Knoten aus noch wenig umschriebenen,

kleineren, hyperplastischen Herden des Leberparenchyms so eklatant und sicher zu erweisen, dass wir nicht umhin können, auch diese mehr geschwulstigen, selbständigen Neubildungen als eine weitere Fortsetzung des hyperplastischen Wachstums anzusehen. Und dies umsomehr, als wir an der funktionellen Verwertung des neugebildeten Lebergewebes nicht zweifeln dürfen; fand doch MARCHAND bei multipler knotiger Hyperplasie in dem neugebildeten Lebergewebe sowohl inter- wie intracelluläre Gallenkapillaren.

Nun gibt es aber endlich Fälle, in welchen ebenfalls wieder bei der Cirrhose der Leber die Wucherung noch einen Schritt weiter geht und förmlich krebsigen Charakter annimmt, indem das Lebergewebe eine völlig ungeordnete Wucherung eingeht (Cirrhosis carzinomatosa THOVEL; Cancer avec cirrhose HANNOT und GILBERT), ein Zusammenschluss zu soliden Balken oder lumenhaltigen zylindrischen Strängen wird nicht mehr angestrebt, sondern es bilden sich lose zusammengefügte Züge und Haufen von Zellen, welche meist kleiner sind als normale Leberzellen und welche auch in ihrer ganzen Ausbildung Abweichungen vom Typus der Leberzelle erkennen lassen. Amitotische Teilungsvorgänge haben hierbei SIEGENBECK v. HEUKELOM und SCHMIEDEN notifiziert. Es entstehen grossalveoläre Bezirke, deren Alveolen mit einer sehr hinfälligen, fettig zerfallenden Epithelzellenmasse erfüllt sind — eben die Inseln völlig entarteten, zwischen dem cirrhotischen Bindegewebe eingeschlossenen Lebergewebes. An vielen Stellen zugleich beginnt diese Entartung, so dass markige, weisse, weissgelbe oder durch Haemorrhagie und deren Folgen verschiedentlich gefärbte Herdchen entstehen, die auf weite Strecken hin verteilt sind und sich wie ein diffuses, krebsiges Infiltrat des Lebergewebes ausnehmen. THOVEL glaubt, dass auch gewucherte Gallengänge ein Kontingent zu

den krebsigen Infiltraten stellen. Da man neben den soliden alveolären Partieen auch noch hyperplastische Herde (Balken, Schläuche von Leberzellen) findet, glaubt man sich berechtigt, von fliessenden Uebergängen in Krebs zu sprechen. Metastasen treten dabei gewöhnlich nicht auf, auch keine regionären krebsigen Schwellungen der Lymphdrüsen, an welch letzteren man dabei wohl entzündliche Schwellung und vielfach auch ausgedehnte Haemochromatose infolge reichlicher Blutpigmentmetastase beobachtet. Die meisten Autoren sprechen von solchen Uebergängen zwischen Hypertrophie, Hyperplasie, Adenombildung und Krebs wie von etwas Selbstverständlichem und fassen den Prozess als eine maligne Ausartung regenerativer Wachstumsanstrengung auf.

Borst ist jedoch der Meinung, man sollte hier sehr vorsichtig sein und zu trennen versuchen: erstens die sekundären epithelialen Wucherungen nach primären Schädigungen des Lebergewebes, welche unter dem histologischen Bild der einfachen Hypertrophie, der Hyperplasie, und unter Hervortreten adenomartiger und krebsiger (alveolärer) Strukturen auftreten, und zweitens die primären echten autonomen epithelialen Neoplasmen der Leber (Adenome und Karzinome) ev. mit Durchbruch in die Pfortader und Lebervenen und Metastasenbildung. Dabei müsste im Auge behalten werden, dass bei der Häufigkeit der Cirrhose der Leber letztere Tumoren gelegentlich zufällig auch einmal mit Cirrhose kompliziert sein könnten. Wenn es also in den zuletzt besprochenen Fällen von Leberveränderungen hiesse, die Hyperplasie sei in Krebs übergegangen, so sei das nicht völlig richtig, man sollte sagen, die Hyperplasie habe ganz regellosen Charakter angenommen und dabei seien krebsähnliche Bilder entstanden. Rein morphologisch genommen könnte z. B. das Bild eines Karzinoms bei

vielerlei Prozessen entstehen, ohne dass immer ein wirklicher Krebs vorläge.

Er streift noch kurz die Frage, wie sich Cirrhose und parenchymatöse Wucherung zu einander verhalten, ob die Cirrhose das Primäre sei und das Karzinom die Folge, oder ob das Karzinom die Cirrhose verursachen könne, oder endlich ob beide Prozesse auf die gleiche Schädlichkeit zu beziehen seien, also gewissermassen koordiniert wären. Nach Durchsicht der einschlägigen Literatur ist er zu der Ansicht gekommen, dass die verschiedenen Auffassungen zum Teil darauf zurückzuführen sind, dass zwischen echten Adenomen und Karzinomen der Leber mit lokaler Vermehrung des Bindegewebes im Bereich der Geschwülste und zwischen den adenomartigen und regellosen sekundären Wucherungen des Leberparenchyms bei allgemeiner Cirrhose der Leber zu wenig scharf unterschieden worden ist. Dass für die letzteren Fälle die Cirrhose als primär, die Parenchymwucherung als sekundär, im Sinne einer kompensatorischen Leistung, aufzufassen ist, scheint ihm ausser Zweifel. In den erstgenannten Fällen ist es sehr wohl denkbar, dass die Geschwulst primär ist und eine übermässige lokale Bindegewebsvermehrung (Stromaentwicklung) erst anregt. Schliesslich darf wohl noch einmal darauf hingewiesen werden, dass bei der Häufigkeit der Cirrhose einmal eine ganz zufällige Kombination mit einfachem Adenom oder gemeinem Krebs vorkommen kann; endlich viertens können die Dinge so liegen, dass eine Cirrhose nur das Gelegenheitsmoment darstellt, welches eine örtliche Disposition der Leber zu gewöhnlicher Adenom- oder Krebsentwicklung zur Entfaltung bringt.

In einem späteren Kapitel sagt Borst: „Unter die Karzinome irritativen Ursprungs werden auch die Fälle von sogenannter Cirrhosis carcinomatosa (Thovel) ge-

rechnet, bei welchen eine karzinomartige, atypische Wucherung in drüsigen Organen im Gefolge einer chronisch interstitiellen Entzündung auftritt.

Während bei sekundärem (metastatischem) Leberkrebs nur selten Cirrhose gefunden wird, und dies dann etwas rein Zufälliges ist, deutet das häufige Zusammentreffen von primärem Leberkarzinom und Cirrhose auf einen engeren Zusammenhang hin. Die meisten Beobachter sind geneigt, die Cirrhose als das primäre Ereignis anzusehen und die Karzinombildung als eine weitere Steigerung und Entartung der bei Cirrhose bekanntlich häufig beobachteten hypertrophischen und hyperplastischen Prozesse des Parenchyms (hypertrophische Cirrhose, multiple knotige Hyperplasie, Adenombildung) zu betrachten. Man spricht dabei von fliessenden Uebergängen zwischen Hyperplasie, Adenom und Krebs und findet zwischen diesen produktiven Prozessen des Leberparenchyms nur einen graduellen Unterschied. Andere Autoren wollen der Trennung der Leberzellenkomplexe durch das bei der Cirrhose neugebildete Bindegewebe eine grössere Bedeutung für die Karzinomentartung zuerkennen. Nölker, Fetzer u. a. sehen die Cirrhose gar nicht als primär an, sondern möchten sie als Folge des Karzinoms hinstellen; darin dürften ihnen aber wenige folgen. Ich habe früher eingehend die an Cirrhose der Leber sich anschliessenden Wucherungen des Parenchyms dargestellt und bin auf die Beziehungen der Cirrhose zum Krebs der Leber eingegangen. Einen „fliessenden Uebergang“ von Hyperplasie zum Karzinom kann ich vom prinzipiellen Standpunkte aus nicht anerkennen; die karzinomatöse Entartung der Epithelzelle ist so etwas Eigenartiges und das karzinomatöse Epithelwachstum in seinem innersten Wesen so grundverschieden von allen sonst bekannten (entzündlichen, regenerativen etc.) Wachstumsäusserungen des Epithels, dass mir der Sprung

von den letzteren zum ersteren bis auf Weiteres zu gewagt erscheint. Man muss die Wachstumsäusserungen eines Gewebes unter pathologischen Verhältnissen auch relativ beurteilen, nach der jeweils wechselnden Reproduktionsenergie, die den betreffenden Geweben überhaupt von Hause aus zu Gebote steht. Und da hat es sich gezeigt, dass das Lebergewebe eine ganz ungewöhnliche Regenerationsfähigkeit besitzt; bei Cirrhose können durch intensiv gesteigerte regenerative Anstrengungen des Parenchyms ungeordnete Wucherungen entstehen, die morphologisch ganz an Karzinome erinnern, biologisch aber noch lange nicht Karzinome zu sein brauchen; solche Fälle konnte ich mehrfach beobachten, und zwar nicht nur an der Leber, sondern auch am Pankreas (hier ebenfalls bei kolossaler Cirrhose). Man muss also versuchen, karzinomähnliche, ungeordnete, hyperplastische (regenerative) Wucherungen vom echten Karzinom zu trennen. Andererseits ist es sehr wohl denkbar, dass eine Cirrhose der Leber ein echtes Karzinom zur Entwicklung bringt; wahrscheinlich geht aber in solchen Fällen die hyperplastische Wucherung nicht in Bausch und Bogen überall gleichmässig in Karzinom über, sondern an einer oder mehreren Stellen des Organes sind primär die Bedingungen zu einer Wachstumsdegeneration latent vorhanden lokale Entwicklungsstörung, Differenzierungsfehler etc.), die Cirrhose ist dann nur als Gelegenheitsmoment aufzufassen, welches die bis dahin in Schranken gehaltene autonome Proliferationsfähigkeit entfesselt. Lösungen der organischen Bande können dabei wohl eine Rolle spielen. Wenn man die ganz verschwindend kleine Anzahl von Leberkarzinomen bei Cirrhose einerseits, die kolossale Häufigkeit der Cirrhose andererseits berücksichtigt, so erhellt, dass der Cirrhose eine direkte ätiologische Bedeutung für den Leberkrebs nicht zukommen kann".

Meyer beschreibt einen Fall von primärem Leberkarzinom, das von den Leberzellen ausgegangen war. Bei dem Krebs bestand zugleich Cirrhose. Diese war im linken Leberlappen weiter vorgeschritten als im rechten. Er konnte das Hervorgehen der Geschwulstzelle aus den Leberzellen sowohl im linken wie im rechten Leberlappen deutlich konstatieren. Auf das Zusammentreffen des Karzinoms und der Cirrhose in dem von ihm beschriebenen Fall geht er nicht weiter ein.

Runte hat einen Fall von primärem Leberkrebs mit Cirrhose beschrieben. Es handelte sich um die infiltrierende Form des Krebses. In das stark vermehrte und pigmentierte Bindegewebe war teils erhaltenes Lebergewebe in Form verschieden grosser weisser bis gallengelber Granula eingelagert, teils quoll an vielen Stellen aus den Maschen des hyperplastischen Stützgerüstes markig weiches, weissliches oder pigmentiertes Geschwulstparenchym hervor. Mikroskopisch erwies sich das Bindegewebe durchsetzt von überaus reichlichem gelblichem bis gelbbraunem, körnigem und scholligem Pigment, das teils intracellulär, teils frei vorkam. Das erhaltene Lebergewebe war nirgends mehr normal, bildete ein ganz unregelmässiges Balkenwerk, das von zartem Bindegewebe und engen Kapillaren durchsetzt war, dessen Zellen sich im Zustand der Hypertrophie befanden. Die Krebsalveolen waren angefüllt mit vollkommen unregelmässig durcheinander liegenden polygonalen grossen Zellen mit grossen Kernen; teilweise fanden sich synzytiumartige, zusammenhängende Protoplasmamassen mit regellos eingestreuten grossen Kernen. Als Besonderheit zeigte dieser Fall eine pigmentierte Cirrhose des Pankreas, in welches der Leberkrebs per contignitatem hineingewuchert war, und eine sehr starke Haemochromatose der periportalen und retroperitonealen Lymphdrüsen, jedoch keinerlei Krebsmetastase. Die Cirrhose

wird auch in diesem Falle von dem Verfasser als der primäre Prozess angesehen, in dessen Verlauf „das Parenchym den kolossal gesteigerten funktionellen Anforderungen nur durch eine generelle Hypertrophie, durch eine an die Grenze des Geschwulstmässigen reichende regenerative Neubildung einigermassen zu begegnen vermochte“. Mit dieser konkurrierte eine echte medulläre karzinomatöse Wucherung des Lebergewebes, für deren Ableitung aus dem regenerativ gewucherten Parenchym der histologische Befund keinen Beweis gab.

Von Weiss wurden zwei Fälle von primärem Leberkrebs beschrieben, von denen der eine mit Cirrhose verbunden war. Dieser Fall bietet in mancher Hinsicht Interessantes, weshalb ich ihn genauer anführen möchte. Aus dem gehärteten Leberpräparat ergab sich folgender Befund: „Die Leber ist in allen Dimensionen stark verkleinert, von äusserst fester Konsistenz, und an der Oberfläche von grob- und feinkörnigem bis kleinknolligem Aussehen. Die einzelnen Knollen sind bald mehr gelbbraun, bald mehr schmutzig braungrün gefärbt. Am rechten Leberlappen nun tritt eine grosse knotige Geschwulst auf von weisslicher bis weisslich gelber Farbe, welche sich in grossen Lücken über das Niveau der cirrhotischen Leber heraushebt. Man findet hier auf dem Durchschnitt einen grossen Knoten, welcher von einer Gruppe kleiner in der Peripherie zerstreuter Knoten umgeben ist, sodass gerade dadurch die Geschwulst ein knolliges Aussehen erhält. Aber auch in grösserer Entfernung vom Hauptknoten, scheinbar diskontinuierlich, traten einzelne und gruppenweise angeordnete weisse Geschwulstknoten auf. Nur sieht es an einzelnen Stellen so aus, als ob die zwischen die cirrhotischen Bindegewebsbalken gefassten Lebergewebsinseln allmählich in die weissliche Geschwulstmasse umgewandelt würden. Wie wir früher gesehen haben, darf man dieser Thatsache

gegenüber nicht sofort an eine direkte Metamorphose des Lebergewebes in Geschwulstgewebe denken, sondern muss zunächst der Möglichkeit Rechnung tragen, dass ein Wachstum der Geschwulst in die Lebergewebsinseln hinein und eine allmähliche Substitution des Leberparenchyms durch Geschwulstmassen stattfinden kann. Die Cirrhose erwies sich schon makroskopisch sehr weit vorgeschritten, breite graue Bindegewebsbalken umfassten verschieden grosse Inseln von Lebergewebe, welch letztere stellenweise stark durch die Schnittfläche hervorquollen und auch ihrer Grösse nach als wahrscheinlich in Hypertrophie befindliche Parenchymteile angesprochen werden mussten.

Die mikroskopischen Präparate, die mit Haematoxylin-Eosin und nach VAN GIESON gefärbt wurden, boten das Bild einer höchstgradigen Cirrhose, welche nicht nur kolossale Massen von Bindegewebe in der Leber fertig entwickelt zeigte, sondern auch überall in den Stadien der kleinzelligen Infiltration, also als frisch granulierende Entzündung anzutreffen war. Die Cirrhose war sowohl inter- wie intraacinös entwickelt, und was für unsern Fall besonders wichtig erscheint, die intralobuläre Cirrhose war dadurch ausgezeichnet, dass sie nicht nur zwischen Leberbalken entwickelt war, sondern an vielen Stellen einen monocellulären Charakter hatte, das heisst, jede einzelne Zelle im Leberläppchen mit zarten Bindegewebsringen versah. Besonders deutlich war bei Färbung nach VAN GIESON diese bis ins Minutiöse getriebene Umschliessung von Leberparenchym durch Bindegewebe ausgesprochen. Ich will mich auf die spezielle Schilderung der interstitiellen Entzündungsvorgänge nicht näher einlassen, da diese Dinge ja allbekannt und schon vielfach eingehend beschrieben sind. Uns beschäftigt hier mehr die reaktive Aeusserung des Leberparenchyms, welche sich durch das Auftreten

hypertrophischer und hyperplastischer Prozesse kundgab. Alles Lebergewebe, welches von der Cirrhose mehr oder weniger verschont ist, befindet sich in unseren Präparaten im Zustande der Hypertrophie mit Vergrösserung des Protoplasmas und der Kerne der Leberzellen, wobei oft auch unregelmässig gestaltete, mehrkernige Zellformen vorkommen, andrerseits im Zustand der numerischen Hyperplasie, wobei die Leberbalken breiter werden, mehr Zellen enthalten als normal, während diese bald grösser bald kleiner wie normale Leberzellen sind. An einzelnen Stellen ist die Wucherung des Lebergewebes auch ziemlich ungeordnet, das normale Balkenwerk ist desorganisiert, aber die Ausbildung des Lebergewebes ist dabei doch noch soweit typisch, dass man von einer, wenn auch etwas irregulären, einfachen Hyperplasie sprechen kann. Die ungeordnete Form der Hyperplasie findet sich besonders auch in den Partien, in welchen die monocelluläre Cirrhose Platz gegriffen hat.

Von den hypertrophischen und hyperplastischen Lebergewebsinseln sind in jedem Falle scharf unterschieden und getrennt die krebsigen Massen. Diese zeichnen sich durch die starke Färbung der Kerne mit Haemotoxylin, sowie die schwache Tinktion des Protoplasmas mit Eosin gegenüber den Leberzellen aus. Das Karzinom tritt in den Bindegewebsmassen teils diffus infiltrierend, teils in Form von Streifen und Inseln auf, teils findet man es in den grösseren Lymphgefässen der Leber wuchernd.

Neben den Stellen, wo der alveoläre Bau des Karzinoms deutlich ist, sieht man nicht selten auch Anläufe zu Drüsenbildungen. Die Peripherie derartiger Alveolen wird dann von einer Reihe unregelmässig zylindrischer Zellen gebildet, während das Innere der Alveolen angefüllt ist mit ungeordneten polymorphen Krebszellen.

Grössere Alveolen sowie die in Lymphgefässen steckenden Krebsmassen zeigen überall weitgehenden fettkörnigen Zerfall in den zentralen Abschnitten. Was die Beschaffenheit der Krebszellen bei starker Vergrösserung betrifft, so stellen sie im Protoplasma mässig reiche, mit verschieden grossen rundlichen und rundlichovalen, heller und dunkler granulierten Kernen versehene Zellen dar, die durchweg kleiner sind als die Leberzellen, und so mehr an Zellen der Gallengänge erinnern. Da aber in grösseren Anhäufungen der Krebszellen hier und da auch eine rudimentäre, balkige Anordnung hervortritt, so kann man im Zweifel sein, ob man darin nicht eine Anlehnung an die Gepflogenheit des Leberparenchyms erkennen und somit das Karzinom in letzter Linie auf Leberzellen beziehen darf.

Damit kommen wir auf die Frage der Entstehung des Karzinoms und der Beziehung desselben zu der gleichzeitig vorhandenen Cirrhose. Wie wir oben auseinandergesetzt haben, sehen die meisten Autoren die Cirrhose als das Primäre an, und lassen das Karzinom in der Weise aus der Cirrhose entstehen, dass die durch die Cirrhose hervorgerufene Hyperplasie des Lebergewebes generell oder an verschiedenen Stellen zugleich in Karzinom übergeht. Als Grundlage für diese Ansicht dienten Uebergangsbilder, welche eine allmähliche Umwandlung der hyperplastischen Bezirke in ungeordnete, karzinomatöse Wucherung darstellen sollen. In unserem Fall müssen wir nun zweifellos ebenfalls die Cirrhose als das primär entstandene Leiden ansehen. Ferner sorgte, wie erwähnt, in unserm Falle die Cirrhose dafür, dass nicht nur ganze Leberläppchen und Teile von solchen, sondern auch einzelne Leberbalken, ja sogar häufig einzelne Leberzellen durch Bindegewebe abgeschnürt wurden. Die Bedingung, welche also nach Ribbert vor allem zu der krebsigen Wachstumsentartung

führen soll, nämlich die Trennung von Zellen aus ihrer organischen Verbindung, war hier in eklatanter Weise und allenthalben gegeben. Hypertrophische und hyperplastische Prozesse waren ja auch in unserm Falle in grosser Ausdehnung vorhanden, aber von Uebergängen der regenerativen Wucherungen des Leberparenchyms in das Karzinom konnte nichts bemerkt werden. Im Gegenteil, einerseits sah man, dass die hyperplastischen Bezirke häufig selbst von der Cirrhose befallen wurden und dann an ihnen ebenso wie an den normalen Leberläppchen die Erscheinungen der Atrophie und des völligen Schwundes hervortraten. Es verfielen also auch die hyperplastischen Parenchyminseln der verderblichen Wirkung der Cirrhose. Andrerseits sahen wir einigemale das Karzinom in hyperplastische Lebergewebsinseln vordringen, also Krebs und hyperplastisches Lebergewebe dicht nebeneinander, ohne aber an letzterem andere Erscheinungen als die der Atrophie und Verdrängung durch Krebsgewebe zu bemerken. Auch hier war der Entwicklungsmodus des Karzinoms in unseren Präparaten nicht erkennbar. Krebs- und Lebergewebe sind immer scharf voneinander unterschieden, wir sahen das Karzinom nur in dem Lebergewebe wachsen, haben aber keinen Anhalt für eine Entstehung der krebsigen Wucherung aus der hyperplastischen. Damit schliessend geben wir jedoch gerne zu, dass in andern Fällen von Karzinom mit Cirrhose innigere Beziehungen zwischen Hyperplasie und Karzinom zu bestehen scheinen, besonders wo bei der diffusen karzinomatösen Cirrhose die krebsigen und hyperplastischen Wucherungen nicht so scharf voneinander zu trennen sind, wie in unserem Fall, welcher ein knotiges Karzinom in einer cirrhotischen Leber darstellte, ein Fall, in welchem schon makroskopisch mehr der Eindruck erweckt wurde, dass das Karzinom auf dem Boden der Cirrhose an einer be-

stimmten Stelle des rechten Oberlappens entstanden war und von da aus in die Umgebung sich verbreitet hatte."

Sehr selten sind die Fälle von Kombination eines Karzinoms mit irgend einer anderen autonomen Gewebsproliferation. Es gibt Fälle, in welchen sich ein Adenom und ein Karzinom als selbständige Geschwulstkomponenten zur Bildung eines gemeinsamen Neoplasmas zusammenfinden. Eine derartige echte Mischgeschwulst würde bezüglich der Nomenklatur den Namen eines Adeno-Carzinoma erhalten müssen, während man die adenomähnlich gebauten Krebse dann als Karzinoma adenomatosum bezeichnen müsste. Häufiger als die Kombination von Adenom und Karzinom ist die Verbindung von Krebs und Sarkom. Karzino-Sarkom müsste eine solche echte Mischgeschwulst heissen. Vielfach wird auch der Name Karzinoma sarcomatodes angewendet, der aber folgerichtig eigentlich nur für sarkomartige Karzinome gelten sollte, also für solche mit undifferenzierten Zellen und diffusem Wachstum. Die Karzinosarkome sind Geschwülste, in welchen karzinomatöse (adenomatöse) und sarkomatöse Bezirke unregelmässig abwechseln und dabei gegenseitig ineinander greifen, oder Tumoren, in welchen mehr generell ein sarkomartiges Stroma für die karzinomatösen Parenchymkörper vorhanden ist. Meist handelt es sich in diesen Fällen um in sehr frühem Alter auftretende Mischtumoren, die auf gröberen embryonalen Entwicklungsstörungen beruhen. Ein weiteres Kontingent zur Gruppe der Karzinosarkome der Autoren bezw. zum Karzinoma sarkomatodes stellen die endothelialen Geschwülste. In sehr seltenen Fällen kommen Karzinosarkome vor, die nicht unter die eben genannten Kategorien gehören und bei welchen wirklich ein Krebs und ein Sarkom nebeneinander sich entwickeln und bei ihrem weiteren Wachstum aneinander geraten. Von Borst ist eine

solche Kombination von Sarkom und Karzinom bei einem Tumor in der Nasenhöhle beobachtet worden; es handelte sich um ein gefässreiches Sarkom (sogen. Angiosarkom), das in allen Gesichtshöhlen wucherte, während von der Nasenschleimhaut aus, deren Schleimhaut eine epidermoidale Metaplasie zeigte, ein Plattenepithelkrebs ausgegangen war. In der Literatur habe ich einen Fall von „Adeno-Karzino-Sarkom oder desmoplastischen Adeno-Karzinom der Leber?“ gefunden, der von LUBARSCH beschrieben ist. Da diese Fälle verhältnismässig sehr selten sind, so sei es mir gestattet, näher auf denselben einzugehen. Es handelte sich, schreibt LUBARSCH, um einen 76jährigen Mann, der im Augustahospital in Köln seciert wurde und von dessen Organen dem pathologischen Institut die Leber, Teile vom Netz und Därmen, sowie die Nieren zur Untersuchung übersandt waren.

Breite der Leber: 25 cm, Länge: 17, Breite des linken Lappens: 13 cm. Die Leber ist an der Oberfläche, besonders des rechten Lappens deutlich und ungleichmässig granuliert, die Höcker teils von gelblicher, teils von grüner und braungrünlicher Farbe; der linke Lappen ist fast in ganzer Ausdehnung umgewandelt in eine gelblichweisse Tumormasse, welche durch höckeriges Lebergewebe gegen den rechten Lappen abgegrenzt ist. Der Tumor ist an der Oberfläche des Lebergewebes zum grössten Teil glatt, doch lassen sich auch hier einzelne ungleichmässige Höcker abgrenzen. Auch auf dem Durchschnitt bestehen die gleichen Verhältnisse. Die zentraleren Partien des Tumors bieten eine mehr gleichmässige Schnittfläche dar, während in der Peripherie deutlich einzelne, kleine linsen- bis erbsengrosse Höcker sich abgrenzen lassen. Der rechte Leberlappen lässt an der Oberfläche dicht neben dem Lig. suspensorium einen kleinwallnussgrossen Tumor erkennen, der auf dem

Durchschnitt undeutlich lappig gebaut erscheint und von grau-grünlicher Farbe ist. Auf dem Durchschnitt zeigt dieser Teil der Leber im übrigen die Verhältnisse einer grobgranulierten Cirrhose. Nur an einer Stelle des rechten Leberlappens, mehr nach dem unteren und äusseren Rand zu gelegen, findet sich ein rundlicher, scharf abgegrenzter Tumor von 4½ cm Durchmesser, von deutlich lappigem Bau und ausgesprochen gallengrüner Farbe, in dessen unmittelbarer Peripherie sich noch ungefähr 20 ähnliche, etwa erbsengrosse Knoten finden, die grösstenteils ebenfalls von grünlicher Farbe sind und teilweise kleine, zentrale Höhlen enthalten. Nur ein Teil derselben zeigt mehr die graurote Farbe des Lebergewebes, mit spärlichen grünlichen Einsprengungen. Aehnliche Neubildungen sind noch an der unteren Fläche des rechten Leberlappens vorhanden, von denen einer die Grösse einer Wallnuss erreicht. Ausserdem findet sich noch dicht an dem scharfen Rande, unterhalb einer tiefen, längs verlaufenden Furche, ein etwa hühnereigrosser Tumor von grau-gelblicher Farbe, höckeriger Schnittfläche und weicher, zum Teil zerfliesslicher Konsistenz. Auf dem Lig. suspensorium hepatis sowie der Magenserose und dem grossen und kleinen Netz finden sich ausserordentlich zahlreiche, knotenförmige Erhebungen, welche in ihrer Grösse zwischen Kirschkern- und Wallnussgrösse schwanken. Ein grosser Teil derselben ist von ziemlich fester Konsistenz, graugelblicher Farbe; andere sind sehr blutreich und dadurch von mehr graurötlicher Farbe. Bei einigen wenigen, sehr kleinen ist schon mit blossem Auge ein grünlicher Schimmer wahrnehmbar. Auch das Mesenterium und die Serosa, vor Allem der Dünndarm ist mit verschieden grossen und verschieden gefärbten Tumoren übersät, von denen die meisten deutlich hervorragen, während andere kaum als flache Erhebungen auffallen.

Die mikroskopische Untersuchung der Tumoren des linken Leberlappens ergab folgende Verhältnisse: die aus den zentraleren Partien stammenden Stücke zeigen grösstenteils nekrotisches Gewebe, in denen nur noch bindegewebige Septen vorhanden sind, sowie Kerntrümmer und Leukocyten erkannt werden können. Je weiter man an die Peripherie kommt, um so mehr gelangt man zu vielen in verschiedenen Richtungen verlaufenden Gewebszügen, die aus dicht gedrängten, zum Teil hyperchromatischen und polymorphen Spindelzellen bestehen, zwischen denen dünnwandige Gefässe verlaufen; derartige Züge haben vielfach eine Ausdehnung von 1½ cm Breite und bieten somit vollkommen das Aussehen eines Spindelzellensarkoms dar; hieran schliessen sich aber wiederum mehr in Form von Läppchen angeordnete Zellkonglomerate, die wenigstens zum Teil aus polymorphen, zweifellos epithelialen Elementen bestehen; diese Zellen sind zum Teil polygonal gestaltet, mit grossen, stark tingierten Kernen versehen und deutlich granuliertem Protoplasma, so dass sie eine grosse Aehnlichkeit mit Leberzellen besitzen. An anderen Stellen, wo deutlichere, scharf abgegrenzte Alveolen und Stränge vorhanden sind, ist der Charakter der Zellen aber ganz indifferent, bald mehr rundlich, bald kubisch; immer ist aber die Anordnung epithelial, indem keine Zwischensubstanz zwischen den Zellen vorhanden ist. Im wesentlichen gleiche Verhältnisse bieten die graugelben Tumoren des rechten Leberlappens dar, von denen der grösste, dem unteren Rande zugelegene ausgedehnte Nekrosen aufweist. — Ganz andere Struktur zeigen dagegen die im rechten Leberlappen gelegenen grünen und braunroten Tumoren. Sie bestehen aus Zellbalken, deren einzelne Elemente vollständig mit Leberzellen übereinstimmen und zwischen sich grüne Kugeln und Stränge erkennen lassen; vielfach sind auch

die Zellen deutlich mit grossen Fetttropfen angefüllt. Die von Neubildung freien Teile der Leber bestehen aus unregelmässig gestalteten und verschieden grossen Resten von Leberläppchen, zwischen denen breitere und schmalere Züge zellreichen und stark infiltrierten Bindegewebes ziehen. — Was nun die Metastasen anbetrifft, so kann man drei verschiedene Arten unterscheiden. Die grösseren, blutreichen Knoten enthalten so reichlich Blutgefässe und um sie gelagerte Züge von Bindegewebe, dass man zunächst auch hier ein Sarkom vor sich zu haben glaubt; bei genauerem Zusehen findet man aber auch hier Züge und Nester von epithelialen Zellen vor, die aber allerdings vielfach äusserst undeutlich sind und allenfalls auch für Zellen eines grosszelligen Sarkoms gehalten werden konnten. In der zweiten Art von Metastasen, wie sie in mittelgrossen und kleinen Knoten vorliegen, wiegen die Epithelnester vor, zwischen denen reichliche Leukozyten eingewandert sind, während nur in der Peripherie reichliches Bindegewebe vorhanden ist; die epithelialen Zellen zeigen die mannigfachsten Degenerationsvorgänge, Zelleinschlüsse und dgl.; worauf hier nicht näher eingegangen werden soll. An einer Stelle (in einem kleinen in der Darmserose gelegenen Tumor) ähnelt das Gewebe durchaus einem Plattenepithelkrebs. Ausserdem wurde nun noch eine dritte Art von Metastasen gefunden, die nur den bereits makroskopisch leicht grünlich aussehenden Tumoren entsprachen. Diese glichen durchaus den Leberadenomen, und liessen ebenfalls grünliche Klumpen zwischen den Zellen erkennen.

Bei der Beurteilung dieses komplizierten, hier nur so weit wie nötig geschilderten Falles, ist Folgendes zu überlegen: Haben wir drei verschiedene Neubildungen, Sarkom, Karzinom und Adenom vor uns, oder handelt es sich um ein Sarko-Karzinom und Leberadenome?

dass man der histologischen Struktur nach an ein Spindelzellensarkom denken musste, liegt nach der Beschreibung auf der Hand. Da aber nirgends ein ausschliesslich aus Sarkomgewebe bestehender Tumor zu finden war, und auch in den Metastasen neben Krebsgewebe sarkomähnliche Stellen nachweisbar waren, so ist die Annahme eines Sarko-Karzinom gerechtfertigter.

Wenn ich mich trotzdem s. Zt. in der Dissertation von Dr. Walter mehr für ein desmoplastisches Karzinom ausgesprochen habe, so geschah das deswegen, weil in der Tat keine Tumoren gefunden wurden, die ausschliesslich sarkomatöse Struktur zeigten. Ja, man konnte sagen, dass die grosse Ausdehnung der bindegewebigen Wucherung, wie sie in primären und metastatischen Knoten bestand, nichts so ungewöhnliches wäre und bei den skirrhösen Krebsen unter Umständen in noch grösserer Ausdehnung anzutreffen sei. Allein mit der Stromawucherung skirrhöser Krebse sind unsere obigen Befunde in keiner Weise zu vergleichen. 1. pflegt in skirrhösen Krebsen das Bindegewebe starr und gallarm mit spärlichen Gefässen zu sein, 2. fehlt in dem Stroma der skirrhösen Krebse eine so regelmässige Abwechselung von dünnwandigen Kapillaren und grossen, dicht aneinander gelagerten Spindelzellen vollkommen. Vor allem habe ich aber eine so ausgesprochene Hyperchromatose, ja sogar Polymorphie der Spindelzellen, wie sie im vorliegenden Falle vorhanden war, weder jemals im Stroma skirrhöser Krebse, noch im Granulationsgewebe gesehen; ja ich betrachte sogar für gewöhnlich die Hyperchromatose und Polymorphie der Zellen für das wichtigste differential diagnostische Kriterium zwischen Sarkom und Granulationsgewebe. Ferner bestand auch noch eine kleine Metastase der Darmserose so fast ausschliesslich aus sarkomatösem Gewebe, dass jeder Mikroskopiker, dem ich Präparate davon zeigte, den Tumor

ohne weiteres für ein Sarkom erklärte; es waren allerdings auch Zellen in ihm, die man allenfalls als epitheliale hätte deuten können. Somit vermag ich für diesen Fall in der Tat die Annahme nicht von der Hand zu weisen, dass es sich um ein richtiges Sarko-Karzinom gehandelt hat. Freilich ist es nicht möglich, hier davon zu reden, dass das sarkomatöse Gewebe zugleich mit Karzinomzellen das Geschwulstparenchym ausmachte. Im Gegenteil ist überall, wo das Bindegewebe zu sarkomatöser Neubildung gelangt, das epitheliale Gewebe undeutlich und reduziert. Aber es ist doch auch möglich, dass ein Teil des ursprünglichen Stromas — sei es nun primär oder sekundär — eine richtige geschwulstartige Metamorphose durchmacht. Jedenfalls sprechen Ausdehnung, Anordnung und Atypie der bindegewebigen Wucherung sehr dafür, so dass ich tatsächlich der Annahme eines echten Sarko-Karzinoms vor der eines desmoplastischen Karzinoms den Vorzug geben möchte."

Von den Kombinationen eines Karzinoms mit einer typischen Bindesubstanzgeschwulst ist das Zusammentreffen von Myomen des Uterus und Krebs zu erwähnen. Da manche Uterusorgane drüsige Einschlüsse aufweisen, wäre das Hervorgehen eines Karzinoms aus derartigen epithelialen Beisätzen denkbar, sicher bewiesen ist es aber bis jetzt noch nicht. Meist handelt es sich in den Fällen um Uebergreifen eines in der Schleimhaut entstandenen Krebses auf das Myom. Endlich ist zu erwähnen, dass in seltenen Fällen eine Kombination von Krebs mit einer anderen Geschwulst dadurch entstehen kann, dass ein bestehendes Karzinom in letztere hinein metastasiert — z. B. in ein Uterusfibrom, in ein Ovarialkystom.

Es kommt auch vor, dass ein Karzinom in oder an einem Knochen wächst. In diesem Fall ist das Stroma teilweise knöchern. Dabei kann (neben resorptiven

Prozessen, lakunärer Einschmelzung durch Osteoklasten, Gitterfiguren etc.) periostal und enostal eine nicht selten beträchtliche Neubildung von osteoidem und knöchernem Gewebe auftreten (osteoplastisches Karzinom — v. Recklinghausen); das knöcherne Stroma in Karzinomen der Knochen ist daher teils präexistierendes Knochengewebe, teils neugebildete Knochensubstanz. Merkwürdigerweise erregen besonders Prostata-Karzinome, welche häufig in die Knochen metastasieren, in letzteren eine bedeutende Knochenneubildung.

Da sich unter den zu beschreibenden Leberkrebsen ein Fall von primärem desmoplastischem Leberkarzinom befindet, so möchte ich hier noch Einiges über die primären Sarkome der Leber erwähnen.

In seiner Arbeit sagt Fischer über primäre Sarkome der Leber folgendes: Primäre Sarkome der Leber kommen nur äusserst selten vor und auch sekundäre Sarkome der Leber sind im allgemeinen lange nicht so häufig wie die metastatischen Karzinome; nur das melanotische Sarkom tritt bei Bildung von Metastasen mit besonderer Vorliebe in der Leber auf und zeichnet sich dort durch äusserst schnelles Wachstum aus. Das metastatisch melanotische Sarkom kann nun in zwei verschiedenen Formen in der Leber auftreten, in Form multipler Knoten von verschiedenartigster Grösse und in Form einer allgemeinen diffusen Infiltration des Lebergewebes.

Einzelne Autoren wie Cornil und Ranvier leugnen geradezu das Vorkommen primärer, nicht melanotischer Sarkome der Leber, jedoch finden sich in der Literatur mehrere, einwandsfreie Fälle; so beschreibt Hörup folgenden Fall:

Bei einer 26jährigen Frau, die an Pleuritis und Pneumonie der linken Seite gestorben war, fand sich eine grosse Geschwulst der Leber. Die Leber war in allen Teilen vergrössert, besondess der rechte Lappen, und

wog 6 Pfund. Im rechten Lappen fand sich eine 5 Zoll in allen Richtungen messende zirkumskripte Geschwulst von halbweicher Konsistenz mit ganz weichen, schleimigen Herden. Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass die Geschwulst zum grössten Teil aus runden Lymphkörperchen ähnlichen Zellen bestand, die in einer feinkörnigen, spärlichen Interzellularsubstanz eingebettet waren. Ausserdem zogen sich noch festere Trabekel durch das Gewebe, welche aus Spindelzellen bestanden, die zum Teil sehr gross und mehrkernig waren und fast ohne jede Interzellularsubstanz aneinander lagen. Die weichen, schleimigen Stellen hatten den Bau eines Schleimgewebes analog demjenigen, welches beim Sarkom des Hodens gefunden wird. Die Neubildung entwickelte sich, wie an peripheren Schnitten deutlich zu sehen war, besonders von der Adventitia der Arterien aus, die Lymphdrüsen waren völlig intakt und in keinem anderen Organ fanden sich Metastasen.

Porker beschreibt ein wahrscheinlich angeborenes, primäres Rundzellensarkom der Leber. Bei einem 3wöchentlichen Kind trat eine Schwellung der Leber ein, die in 14 Tagen zum Tode führte. Bei der Sektion zeigten sich alle Knochen normal. Die stark vergrösserte Leber wog 1 Kilo und enthielt sehr viel Blut. Das Gewebe der Leber war derb, teils diffus infiltriert mit einer gelbweissen Masse, teils von einzelnen Knötchen derselben Farbe durchsetzt. Die Knötchen liessen sich nicht ausschälen und verliehen der Oberfläche eine grobkörnige Beschaffenheit. Alle übrigen Organe waren frei von Geschwulstmassen, nur zwischen Milz und linker Niere lag ein isolierter gleichartiger Tumor innerhalb des Fettgewebes.

Die Gallenblase war rudimentär entwickelt.

Mikroskopisch enthielt die Leber eine diffuse Infiltration von Rundzellen, die zuweilen zu Knoten

zusammenflossen. Auch der Tumor zwischen Milz und Niere bestand aus Rundzellen. Letzterer Tumor war wahrscheinlich eine sekundäre geschwollene Lymphdrüse, da sich ja ein Teil der Leberlymphgefässe in die hinter dem Pankreas gelegenen Lymphdrüsen ergiesst.

Einen weiteren Fall von primärem Lebersarkom teilt Orth mit, und zwar hauptsächlich von klinischer Seite beleuchtet. Es handelte sich um einen 45jährigen Mann, der wegen einer Lebergeschwulst in der Klinik des Prof. Kussmaul in Behandlung war. Auf der Leberoberfläche waren deutlich höckerige Protuberanzen sichtbar, die Geschwulst war sehr schmerzhaft, hart und wuchs sehr rasch; bei rapider Abmagerung starb Patient unter den Erscheinungen des allgemeinen Marasmus. Die Diagnose war auf „primäres Leberkarzinom“ gestellt.

Bei der Sektion zeigte sich die Leber bedeutend vergrössert, sie ging bis unter den Nabel und überragte auch links die normale Grenze; die Ränder waren abgerundet. Auf dem Querschnitt ergab sich, dass nur noch an den Rändern 1—3 cm grosse Streifen von Lebergewebe existierten, das übrige Ganze war durch eine ziemlich derbe weissgelbliche, stellenweise fast käsig aussehende Geschwulstmasse von elastisch praller Konsistenz eingenommen. Im Zentrum des Schnittes war die Fläche etwas weicher und sank etwas ein, sonst war sie sehr resistent. Bei Druck entleerte sich kein trüber Saft.

Die Gallenwege waren gut wegsam, die Gallenblase enthielt flüssige, dunkle Galle, keine Konkremente; ihre Wand und auch die Gallengänge waren unverändert; die Kanäle nicht dilatiert.

An der Porta hepatis fanden sich einige vergrösserte Lymphdrüsen, sonst nirgends, auch keine Geschwulstmassen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich, dass der Tumor ausschliesslich aus kleinen Rundzellen von der Grösse weisser Blutkörperchen und bald stärker, bald schwächer entwickelter, faseriger, zellenarmer Bindesubstanz bestand. An vielen Stellen sah man Gefässlumina, in deren Umgebung die Rundzellen spärlicher und stärkere Bindegewebszüge angehäuft waren, während hie und da grössere Lücken zu Tage traten, welche den Eindruck machten, als ob hier Leberzellen gelegen hätten, in deren Umgebung ein umgekehrtes Verhältnis herrschte; hier waren die Zellen in fettiger Degeneration begriffen und teilweise ganz zerfallene Massen.

Winarath beschreibt einen Fall von primärem Spindelzellensarkom der Leber. Es handelte sich um ein männliches Individuum aus den ersten Lebensjahren, über dessen Krankheitsverhältnisse nichts Genaueres zu ermitteln war. Bei der Sektion ergab es sich, dass die Leber das allein erkrankte Organ und nirgends im Körper eine geschwulstartige Neubildung vorhanden war. Die Leber war bedeutend vergrössert, in ihrer Form aber im allgemeinen wenig verändert. Unter der Kapsel zeigten sich über der ganzen Oberfläche der Leber zahlreiche flachkugelige Erhebungen von grauroter Farbe und fester Konsistenz. Schon auf der Oberfläche der Leber hatten die Knoten sehr verschiedene Grösse; die kleinsten waren mit unbewaffnetem Auge kaum sichtbar, die grössten erreichten Wallnuss- bis Taubeneigrösse. Gallenblase und Lebergefässe waren frei. Auf dem Durchschnitt war auch das Innere der Leber von einer grossen Menge von Knoten durchsetzt, die gegen das umgebende Lebergewebe scharf abgegrenzt waren. Die Schnittfläche war wenig blutreich, von grauweissem, leicht rötlichem Aussehen. Manchmal schien es, als wenn die Knoten mit längsgestreckter Richtung den grösseren Gefässen folgten.

Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass die Geschwulst aus Spindelzellen zusammengesetzt war; die Zellen waren klein, hatten ein sehr wenig granuliertes, fast homogenes Protoplasma und einen ovalen, intensiv gefärbten Kern. Am Rande der Knoten liefen die Zellen vielfach in eine fadenförmige Verlängerung aus.

Die Spindelzellen lagerten sich zu Bündeln aneinander, welche sich nach allen Richtungen durchkreuzten. Am häufigsten traf man innerhalb eines aus längs getroffenen Spindelzellen bestehenden mächtigen Ringes einen Strang quergeschnittener und daher runder, verschieden grosser Zellen. Der Zwischenraum zwischen den Bündeln war ausgefüllt durch ein Gewebe, welches eine deutlich alveoläre Struktur besass. Am Rande der Knoten war dieser alveoläre Bau am deutlichsten, doch war der Alveolus immer klein und mit Zellen ausgefüllt, welche keine deutlichen Konturen aufwiesen. In der Wand der Alveolen fand sich häufig eine körnige, bräunliche Masse.

Gegen das Lebergewebe waren die Knoten teils scharf, teils weniger deutlich begrenzt, indem eine infiltrationsartige Ausdehnung der Neubildung in die Lebersubstanz hinein bestand. An dem die Knoten umgebenden Lebergewebe bemerkte man eine Infiltration des intraazinösen Gewebes, und zwar waren die zwischen den Acini gelegenen Zellen durchweg spindelförmig. An einzelnen Stellen liess sich ferner nachweisen, dass das die interazinösen Gefässe umhüllende Bindegewebe aufgequollen, von homogener, glasiger Beschaffenheit war und eine Infiltration mit Spindelzellen zeigte, und zwar schien diese Infiltration ihren Ausgangspunkt von den äusseren Schichten der Pfortader zu nehmen, denn dieselbe zeigte sich im höchsten Grade affiziert.

Mitunter fanden sich in der Adventitia der Pfortader Knoten, welche zur Verengerung des Gefässlumens

geführt hatten. Am Rande der Geschwulst war auch das Lumen der Pfortader mit Geschwulstmassen gefüllt, es musste daher angenommen werden, dass an einer oder an mehreren Stellen die Neubildung in die interacinösen Pfortaderäste durchgebrochen war. Es fand sich auch auf dem Querschnitt einiger Pfortaderäste an einer Stelle ihrer Wand eine mehrfache Schichtung von Spindelzellen, mit einzelnen Zellen zwischen roten Blutkörperchen nach der Mitte des Lumens; an anderen Aesten war das Lumen ausgefüllt bis auf einen schmalen Spalt, und oft war die Geschwulst in dem Gefäss so schnell weiter gewuchert, dass an manchen Stellen das Lumen schon vollgepfropft war, bevor die Adventitia noch eine besondere Infiltration zeigte. Auf Querschnitten fand man dann die Pfortader ausgefüllt mit Zellen und ihr aussen anliegend Gallengang und Arterie. Da, wo die intravasculäre Weiterwucherung der Geschwulst Pfortadergebiete traf, deren Adventitia schon hochgradig verändert war, sah man einen zentralen, von einer Kapsel umgebenen Strang, die obliterierte Pfortader, rings umgeben von einer mächtigen Masse Spindelzellen der infiltrierten Adventitia. An diesen Partien lagen auch Gallengang und Arterie nicht mehr ausserhalb der Geschwulst, sondern waren von derselben völlig umgeben.

Nach Annahme des Verfassers war der Prozess bereits früh von den in die Pfortader eingebrochenen Sarkommassen aus auch auf die Kapillaren der Acini übergegangen. Von der Peripherie her wurden nach und nach sämtliche Kapillaren vollgestopft und stark ausgedehnt. Hierdurch erhielt ein Teil der Neubildung einen alveolären Bau, der dadurch noch deutlicher wurde, dass die Wand der Alveolen verdickt wurde durch Reste von Leberzellen.

Die bald scharfe, bald diffuse Grenze zwischen

Geschwulst und Lebergewebe erklärt Windrath durch die Art des Wachstums, einmal durch Opposition kleinster Knoten, und zweitens durch die Weiterverbreitung innerhalb der Kapillaren. Ausserdem muss aber auch noch ein zentrales Wachstum angenommen werden.

Die Ernährung der Geschwulst wurde durch eine Reihe von neugebildeten Gefässen vermittelt, die ohne jede Wandung, direkt von den Spindelzellen umgeben die Geschwulst durchzogen. Hie und da fanden sich auch kleine Hämmorrhagien.

Arnold beschreibt 2 Fälle von primärem Angiosarkom der Leber. Der erste betrifft einen 15jährigen Knaben, bei dem durch die klinische Untersuchung ein Lebertumor festgestellt war. Nach erfolgtem Tode zeigte sich bei der Sektion die Leber stark vergrössert. Auf dem Durchschnitt war der rechte Lappen von einer Anzahl kleinster bis kirschkern- und nussgrosser graurötlicher Tumoren durchsetzt; der linke Leberlappen enthielt keine Knoten. Die Pfortader war vollständig mit einer schmierigen grau-rötlichen Masse angefüllt, die sich bis zur Einmündungsstelle der Vena lienalis fortsetzte. In keinem der übrigen Organe fanden sich Geschwülste.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten sich in der Umgebung der Tumoren und auch an anderen Stellen die interacinösen Bindegewebszüge verbreitert und von vielen Rundzellen durchsetzt; sie schlossen kleine und grössere Gallengänge und Gefässe ein, welche bald als mit einer Zellwand versehene Schläuche, dünnwandige Kapillaren oder kavernöse Maschenräume sich darstellen.

Die Geschwulstknoten zeigten den Bau des Angiosarkoms und zwar hauptsächlich denjenigen des alveolären. Rundliche Haufen oder längliche Züge von Zellen wurden ziemlich scharf durch helle Züge begrenzt,

welche durch ihren Blutgehalt und durch ihre Endothelauskleidung als Gefässe anzusprechen waren. Die Zellen selbst hatten rundliche Form und enthielten grosse Kerne. In einzelnen Zügen war die Form der Zellen eine mehr längliche und ihre Stellung zum Gefäss eine mehr radiäre, so dass dadurch der Habitus der tubulösen Sarkome zustande kam. In der Umgebung der Gefässe wurden häufiger degenerative Prozesse der Geschwulstmassen in Form von anämischen Necrosen, sowie körniger, fettiger und hyaliner Degeneration gefunden.

Die Entwicklung der Geschwulst schien im Anschluss an die Gefässe der verbreiteten interacinösen Gefässe in der Art zu folgen, dass in der Gefässscheide sich Zellen anhäuften, welche durch Vermehrung und Wachstum zu Ketten von Sarkomzellen sich umwandelten. Wurden die Acini mit in den Bereich der Neubildung einbezogen, so traten die ersten Zellansammlungen in den Scheiden der Kapillaren auf. Dass hin und wieder Blut- und Lymphgefässe mit Geschwulstmassen angefüllt waren, erklärte sich aus einem Durchbrechen dieser.

Der zweite von ARNOLD beschriebene Fall betrifft einen 53jährigen Mann. Bei der Sektion wurden in dem Omentum und Mesenterium, zum Teil auch in der Darmserosa, disseminierte erbsengrosse, rötliche, weiche und markige Knoten gefunden. Die Leber war sehr vergrössert und an der Oberfläche grob granuliert. Die interacinösen Bindegewebszüge waren erheblich verbreitert. Der rechte Leberlappen enthielt einen grossen Tumor, der aus weissem, weichem, markigem Gewebe bestand, in welches gelbliche, nekrotische Inseln eingelagert waren. Vorn reichte der Tumor bis unter die Kapsel. Ringsum lagerten kleinere Geschwülste, die

stark über das Niveau der vorderen Fläche prominierten. In die Vena cava sprang Geschwulstmasse vor.

An der Oberfläche beider Lungen lagen einige rötliche, weiche, bis erbsengrosse Knötchen; auch im rechten Lungenhilus sassen ein markig infiltriertes Drüsenpacket und ein metastatischer Geschwulstknoten, während sonst in keinem anderen Organ eine Geschwulstbildung vorhanden war.

Auch in diesem Falle zeigte die mikroskopische Untersuchung das Bindegewebe verbreitert in Form von Granulationsgewebe, welches zu Zügen und Haufen angeordnet war. Die Leberzellen waren nicht degeneriert, aber ikterisch verfärbt.

An einzelnen Stellen traten Anhäufungen rundlicher, eckiger und spindelförmiger Sarkomzellen auf, hie und da auch Riesenzellen. Zuweilen schien es, als ob die Zellmassen in mit Endothel ausgekleideten Hohlräumen lägen. Der Bau der metastatischen Geschwülste war genau derselbe.

Die Entwicklung der sarkomatösen Neubildung schloss hauptsächlich an die Gefässe an. Durch Ansammlung von Rundzellen um die Gefässe und Umwandlung derselben in Sarkomzellen kamen die schlauchförmigen Bildungen zustande.

Bei dem Fall, den FISCHER selbst beschrieben hat, ergab die Sektion eine Atrophie des Herzens und beträchtlichen Ascites, als Todesursache war Lungenödem anzusprechen. Der Magen zeigte die Narbe eines alten Ulcus, im übrigen war die Leber das einzig erkrankte Organ.

Es handelte sich um eine beträchtlich vergrösserte Leber, welche hauptsächlich im Bereich ihres rechten Lappens von einer durch die Kapsel weisslich durchschimmernden grossen Geschwulst eingenommen war. Die Geschwulst erstreckte sich vorn in einer zusammen-

hängenden, weissen, markigen Masse über die ganze linke Hälfte des rechten Leberlappens, ist hauptsächlich in der convexen Oberfläche am mächtigsten entwickelt, erstreckt sich aber nach unten bis in die Gegend der Gallenblase, deren Wandung stark verdickt ist und die bedeutend geschrumpft erscheint. An das ligamentum suspensorium grenzt die Geschwulst in grosser Ausdehnung an und erstreckt sich weiterhin über das ligamentum hinaus nach dem linken Leberlappen hin.

Während die Ausbreitung der Geschwulst im rechten Leberlappen die Form desselben nicht wesentlich verändert, die Oberfläche der Leber an diesen Stellen vielmehr im Allgemeinen glatt lässt und nur an wenig Stellen buckelförmig vortreibt, ist der linke Leberlappen vollständig verkümmert und etwa auf den 5. Teil seines normalen Umfangs reduziert, dabei aber total von Geschwulstmassen durchsetzt. Der Anblick, welchen der linke Leberlappen gewährt, und welcher ihn zusammengesetzt erweist aus einzelnen Knoten, welche durch tief eingreifende Narbenzüge getrennt sind, erinnert durchaus an die Lappen der Leber bei Syphilis. In der Tat wird auch auf Durchschnitten konstatiert, dass vom ligamentum suspensorium aus sowohl nach dem rechten wie besonders nach dem linken Leberlappen mächtige Schwielen, welche verdickte und obliterierte Gefässe einschliessen, hinziehen, und die Geschwulstknoten voneinander scheiden. Die Gegend des ligamentum suspensorium selbst ist der Sitz einer kolossalen eingezogenen Schwiele, welche nach allen Richtungen hin einen Durchmesser von ca. 4 cm aufweist.

Demnach hat man es also im Ganzen mit einer Leber zu tun, welche im Bereich des ligamentum suspensorium und des linken Lappens eine Deformation und Schwielenbildung stärksten Grades erlitten hatte,

ganz so, wie man sie bei gewissen Formen der Syphilis sieht. Andrerseits war in der so missgestalteten Leber eine markige sarkomatöse Geschwulst entstanden, welche den geschrumpften linken und die Hälfte des rechten Leberlappens einnahm. Die Geschwulst bestand aus einem über mannsfaustgrossen Hauptknoten und einer Reihe kleinerer, mit der Hauptgeschwulst grösstenteils confluierender sekundärer Knoten. Die Abgrenzung des Hauptknotens, welcher expansiv wuchs und das Lebergewebe comprimierte, war sehr scharf nach den erhaltenen Teilen des rechten Leberlappens hin. Im übrigen herrschte an der Peripherie des Tumors infiltratives Wachstum vor.

Die mikroskopische Untersuchung ergab eine Zusammensetzung der Geschwulst aus kleinen Zellen mit rundlichem, zart granuliertem Kern ohne deutliches Kernkörperchen und mit verschwindend spärlichem protoplasmatischem Saum. Infolge der dichten Aneinanderdrängung der Geschwulstelemente hatten sich die Geschwulstzellen durchweg etwas gegen einander abgeplattet.

Als Stütze diente der Geschwulst ein kaum nachweisbares Gerüst, welches von einzelnen Fasern, zu denen Spindelzellen gehörten, gebildet wurde; ausserdem war die Neubildung blitzförmig von Kapillaren, die in der Regel eine eigene Wandung besassen, durchspannt; bei schwächeren Vergrösserungen sah man von einem Stützgerüst überhaupt nichts. Zwischen den Geschwulstzellen waren hie und da Spuren einer körnigen oder körnigfaserigen Intercellularsubstanz nachweisbar. Eine Anordnung der Geschwulstzellen um Gefässe oder irgend eine sonstige besondere Struktur war nirgends nachweisbar; es handelt sich um eine Zellenmasse, in welcher eine höhere Ordnung fehlt.

Das Vorschieben der Geschwulstzellen in das Lebergewebe geschieht in ganz diffuser Weise, hauptsächlich auf dem Wege des intercellulären Bindegewebes der Leber, erst später dringen die Geschwulstzellen in die Leberläppchen selbst ein und sprengen die Leberzellbalken und Leberzellen, deren Reste dann noch eine Zeit lang als Pigmentklümpchen innerhalb des Geschwulstgewebes nachweisbar sind. An den Stellen mit ausgesprochen infiltrativem Wachstum dringen die Geschwulstzellen jedoch überall ganz diffus innerhalb der Kapillaren der Leberläppchen vor und umfassen in vielen zierlichen Armen zwischen sich die zum Teil stark fettigen infiltrierten Leberzellbalken.

Auch die bei der makroskopischen Beschreibung erwähnten Schwielen kamen zur Untersuchung; sie bestehen aus einem faserigen Bindegewebe mit spärlichen Spindelzellen und vielen weiten, stark verdickten Gefässen; ferner finden sich in das Bindegewebe eingebettet ziemlich zahlreiche Nervenbündel, ferner gewucherte Ausführungsgänge der Gallenwege. An vielen Stellen ist die Schwiele durchsetzt von kleinzelliger Infiltration.

Es sind diese Entzündungsgebiete des Bindegewebes wohl zu trennen von den rundzelligen Infiltraten, welche durch die Geschwulst hervorgerufen werden, die an vielen Stellen auf das Narbengewebe übergreift.

Alles in Allem haben wir es also mit einem weichen Rundzellensarkom zu tun, welches abgesehen von seiner grossen Seltenheit als primäre Geschwulst der Leber noch dadurch ein besonderes Interesse gewinnt, dass es sich mit einer wahrscheinlich syphilitischen Narbenbildung kombiniert hat.

Wenn man nach dem Ursprung der sarkomatösen Neubildung forscht, so zeigt sich, dass dieselbe an den Wandungen, und zwar von der Adventitia, der Gefässe ausgeht. Die einzelnen Autoren beobachteten, dass

Zellen sich in der Gefässscheide anhäuften und durch Vermehrung und Wachstum sich zu Ketten und Haufen von Sarkomzellen umwandelten. Durch Einbruch in die Gefässbahn, sowie durch Bildung neuer, später konfluierender Knötchen erfolgt dann das Wachstum der Geschwulst. Durch das Hineinwachsen des Sarkoms in die Kapillaren der Acini werden nun die Kapillaren so stark erweitert und gedehnt, dass die Acini comprimiert werden und atrophieren, während sich die Gefässwandungen einander nähern und teils sogar berühren und so den fast in allen Fällen beobachteten alveolären Bau der sarkomatösen Neubildung zustande bringen. Die Ernährung findet durch neugebildete von der Arterie stammende Gefässe statt, die häufig ohne jede Wandung, umgeben von Geschwulstzellen die Knoten durchziehen.

Nach dieser literarischen Uebersicht gehen wir daran, drei eigene Fälle von primärem Leberkrebs zu beschreiben.

Der I. Fall betraf eine 71jährige Frau (obduziert am 23. März 1903).

Der Befund der übrigen Organe ausser der Leber bot nichts Besonderes. Die Leber war ausserordentlich vergrössert und ganz von Knoten durchsetzt, viele der Knoten zeigten zentralen Zerfall. Die Lymphdrüsen der Leberpforte waren vergrössert und infiltriert.

Mikroskopisch zeigten die Geschwulstknoten medullären Bau; sie bestanden aus sehr verschieden grossen und verschieden gestalteten, dicht gedrängten Zellen, die durch die grosse Variabilität der Kerne ausgezeichnet waren. Die Form der Zellen war rundlich, oval, polygonal, langgestreckt, spindelig oder auch mehr bandartig. Die Kerne hatten die verschiedenste Grösse und Gestalt; durch Fragmentierung der Kerne kamen sehr reichliche, vielkernige Zellgebilde zustande. Die Zellen waren so dicht gedrängt, dass wenigstens in den zentralen

Teilen der Knoten von Leberparenchym nichts mehr zu sehen war; auch war das zarte fibrilläre Stroma der Geschwulstknoten so gering entwickelt, dass es nur durch eine eigens darauf gerichtete Untersuchung nachweisbar wurde. An einzelnen Stellen in den Geschwulstknoten sah man auch weite Gefässe, die allerdings zum grössten Teil ein Endothel besassen, nach aussen von dem feinen Endothelschlauch waren aber die Geschwulstzellen dicht angelagert. An vielen Stellen war es durch Ruptur dieser Gefässe zu Blutungen gekommen, andrerseits zeigten die zentralen Teile grössere Knoten, regressive Metamorphosen und Zerfall; in den Zerfallsbezirken waren kleine einkernige lymphorcytenartige Elemente, ferner reichliche polynucleäre Leukocyten beteiligt. Einzelne Knoten bestanden vorwiegend aus langgestreckten, bandartigen Elementen, welche oft sehr lange Fortsätze aufwiesen. Die Fortsätze konnten auch wieder Teilungen zeigen. An der Peripherie der Geschwulstknoten konnte man sehr deutlich das Vordringen der Geschwulstzellen in die Leberkapillaren verfolgen; neben diesem infiltrierten Wachstum der Geschwulst war aber auch eine Kompression des Lebergewebes an der Peripherie der Knoten durch expantsives Wachstum zu konstatieren. Aber nicht nur innerhalb der Leberkapillaren verbreitete sich die Geschwulst weiter, sondern auch in den grösseren Gefässen, in den Aesten der Lebervenen und vor allem in der Pfortader, selbst grössere Zweige der letzteren waren ganz und gar von Geschwulstmassen erfüllt. Ferner erschien da und dort das Bindegewebe der Glisson'schen Kapsel mehr diffus von den Geschwulstzellen durchsetzt, und dann war auch immer eine kleinzellige Infiltration dieses Bindegewebes nachweisbar. An dem Leberparenchym trat sonst Stauung, braune Atrophie und stellenweise beginnende Nekrose der Leberzellen mit starker Leukocytenbeteiligung hervor.

Nach diesem Befunde dürfte wohl kein Zweifel sein, dass man es mit einer sarkomatösen Neubildung zu tun hat: sowohl der Charakter der Geschwulstzellen als auch der Aufbau der einzelnen Geschwulstknoten, ferner das Wachstum des Neoplasmas, vorwiegend in den Blutgefässen, spricht für Sarkom. Daneben waren wohl auch die Lymphgefässe von der Geschwulst durchsetzt und die regionären Lymphdrüsen affiziert.

Wir haben es also mit einem der überaus seltenen primären Sarkome der Leber zu tun und zwar mit einer Form, die in multiplen Knoten auftritt. Sehr bemerkenswert in diesem Fall ist das Ausbleiben von entfernteren Metastasen auf den Blutwegen, obwohl Pfortader und Lebervenen überaus reichlich von Geschwulstmassen durchwachsen waren. Die in den Blutgefässen wuchernden Sarkomzellen sahen morphologisch durchaus lebenskräftig aus, sodass das Ausbleiben der Metastasen nicht wohl auf eine mangelhafte Lebensenergie der in den Blutgefässen verschleppten Sarkomzellen zurückgeführt werden kann. Auch handelte es sich meist nicht um feste sarkomatöse Thromben, sondern die Geschwulstzellen lagen vielfach nur lose zusammengehäuft in den Blutgefässen, sodass also wohl angenommen werden musste, dass eine Verschleppung der Sarkomzellen wirklich auch zustande kam. Wir müssen also annehmen, dass in solchen Fällen, in welchen lebenskräftige Geschwulstzellen wirklich verschleppt werden, ohne dass Metastasen zustande kommen, dem Organismus Schutzkräfte zur Verfügung stehen, die ein Haftenbleiben der Keime verhindern oder die Keime direkt unschädlich machen.

Unser II. Fall betrifft einen primären Lebertumor, der am 5.II.1903 im städtischen Friedhof seziert wurde. Es handelte sich um eine 36jährige Frau, bei welcher der übrige Sektionsbefund ausser Herzdegeneration,

Oedem und Hypostase der Lunge, beginnender Unterlappenpneumonie und chronischer interstitieller Nephritis ein diffuses primäres Leberkarzinom mit metastatischer Erkrankung der regionären Lymphdrüsen feststellen liess. Als sehr eigenartiger und bemerkenswerter Befund wurde schliesslich noch eine undeutlich umschriebene, etwa thalergrosse Verdickung der Harnblasenwand im Fundusteile gefunden. Die Schleimhaut war an dieser Stelle nicht ulzeriert, ganz glatt, Submukosa und Muskularis erschienen derb infiltriert, und es war hier die Harnblasenwand über 1 cm dick. Auf der Serosa waren einige weissliche Verdickungen zu sehen. Die Leber war vergrössert und ganz diffus durchsetzt von einer weisslichen und graurötlichen Geschwulstmasse, die nirgends Knoten bildete.

Mikroskopisch zeigte sich in der mässig fettig infiltrierten Leber eine diffuse Ueberschwemmung mit polymorphen, mittelgrossen, epithelartigen Zellen. Die Karzinommassen wuchsen teils intra- teils interacinös teils in den grösseren Bindegewebssepten der Leber. Lebercirrhose war nicht vorhanden; nur in den vom Krebs weitgehend besetzten Partien war eine Vermehrung des Bindegewebes zu bemerken. Innerhalb der Leberläppchen wuchsen die Karzinomzellen in den Leberkapillaren, in den grösseren Bindegewebssepten sah man sie häufig in den grösseren und kleineren Lymphgefässen liegen. Manchmal sah man die Endothelien dieser Lymphgefässe tadellos neben der krebsigen Injektion erhalten. Besondere Charakteristika hatte der Krebs nicht, die Karzinomzellen erinnerten auch kaum mehr an Leberzellen. In der Umgebung der jüngsten Karzinominfiltrate sah man häufig starke Erweiterung der Blutgefässe und ausgedehnte Blutungen. Das Infiltrat der Harnblasenwand zeigte eine diffuse Durchsetzung sämtlicher Schichten der Harnblase mit ähnlichen Zellen, wie sie in dem Leberkrebs vor-

gefunden wurden; auch die Lymphgefässe waren stellenweise mit Krebszellen erfüllt. Im Ganzen bot sich ein Bild wie beim Scirrhus ventriculi. Entzündliche Infiltrationen, Blutungen, Degenerationen der Muskelbündel der Harnblase waren reichlich nachzuweisen.

Hyaline Massen, welche in der Harnblasenwand sich vorfanden und deren Anordnung vermuten liess, dass man es mit degenerierten Muskelbündeln zu tun haben möchte, wurden auch auf Amyloid geprüft; die Reaktion fiel negativ aus.

Dieser Fall ist in mehrfacher Beziehung erwähnenswert, erstens weil der Krebs die seltenere Form des diffusen Leberkrebses zeigte, zweitens weil er in einer Fettleber, welche keine Spur von Cirrhose erkennen liess, aufgetreten war. Von ganz besonderem Interesse war, dass die einzige Metastase im Körper in der Harnblase vorgefunden wurde, denn als eine metastatische Bildung musste nach dem ganzen mikroskopischen Verhalten die umschriebene Infiltration der Harnblasenwand aufgefasst werden. Der Weg, den die Krebszellen von der Leber zur Harnblase genommen hatten, ist freilich nicht so leicht auszudenken; am einfachsten wäre es anzunehmen, dass Keime in der Bauchhöhle zerstreut wurden und in der Harnblasenwand günstige Entwicklungsbedingungen gefunden hätten. Dieser Annahme war aber nicht günstig das Fehlen jeglicher sonstigen metastatischen Eruptionen im Bereich der Bauchserosa. Sonst könnte noch eine retrograde Lymphgefässmetastase angenommen werden, aber diese Erklärung bietet noch mehr Schwierigkeiten. Jedenfalls illustriert dieser Fall wieder aufs Neue, welche Launenhaftigkeit manchmal bei der Metastasenbildung erfolgen kann.

Der III. Fall war besonders interessant gelagert. Es handelte sich um eine 43jährige Frau, die in der hiesigen medizinischen Klinik beobachtet und am 29.XII.

1902 im pathologischen Institut von Herrn Prof. Dr. Borst seziert wurde.

Die klinische Diagnose lautete:

Pneumon. croup. sin. in statu solut.
Pleuritis exsudat. sin.
Nephr. parench. infect. acut.
Carcinoma ventriculi (hepatis?)
gland. lymph. carcinom. dextr.

Der Sektionsbefund war folgender:

Stark abgemagerter Körper, harte Schwellung der Drüsen in der rechten Inguinalgegend, geringe Verhärtung der linken Inguinaldrüsen, zahlreiche Knötchen im subkutanen Gewebe der Thoraxregion. Leber vergrössert, überragt den Rippenbogen um 5 cm, sie ist an ihrer Vorderfläche mit der Bauchwand und dem Zwerchfell strangförmig verwachsen. Der Magen stark nach abwärts gerückt steht mit der grossen Curvatur 3 cm unterhalb des Nabels. Die Leberkapsel durchweg verdickt, die Oberfläche infolge tief eingreifender Narben grobknollig. Die stark verhärtete Leber zeigt neben dem lig. suspensor. rechtsseits ein diffuses karzinomatöses, weissliches Infiltrat, das sich undeutlich in die Umgebung verliert. Ausserdem ist die ganze Leber durchsetzt von weissen zum Teil konfluierenden und grösstenteils genabelten Knoten. Die linke Lunge mit der Brustwand verwachsen, zwischen den Verwachsungen eine Spur von blutigem Serum. Auch die rechte Lunge ist in ihrer ganzen Ausdehnung verwachsen. Der Herzbeutel enthält geringe Menge einer gelblich klaren Flüssigkeit, das Herz vergrössert auf Konto des rechten Ventrikels. Die Venen an der grossen Kurvatur des Magens geschlängelt, stark gefüllt und erweitert. Die Magenschleimhaut dunkelrot, stark mit Schleim bedeckt, körnig. In der Bauchhöhle finden sich geringe Mengen einer leicht getrübten gelblichen Flüssigkeit. Weder an der Gallen-

blase noch an den grösseren Gallengängen sind Veränderungen nachzuweisen. Die herausgenommene Leber zeigt das erwähnte knollige Aussehen und weist eine mässige Schnürfurche auf. Auf dem Durchschnitt ist das Leberparenchym durchsetzt von konfluierenden Krebsknoten und diffusen karzinomatösen Infiltraten, welche alle die Besonderheit zeigen, dass in ihren zentralen Partien sich ein gefässreiches graurötliches zur Schrumpfung neigendes Bindegewebe entwickelt hat; das Bindegewebe tritt auch schon in kleinsten Herdchen hervor und es schliesst in den grösseren Knoten verdickte Gefässe in grosser Menge ein. Wo sich diffuse karzinomatöse Infiltrate finden, da verlaufen in denselben grössere Lebervenen mit verdickten Wandungen, zum Teil durch Thromben verstopft. Es scheint sich überhaupt die Eruption der krebsigen Herde mit Vorliebe an die Lebervenen, aber auch an das Verbreitungsgebiet der capsula Glissonii anzuschliessen. Durch die erwähnte Bindegewebsbildung in der Mitte der Knoten tritt in den grösseren Karzinomknoten eine Schrumpfung ein, die sich auch in der erwähnten Nabelbildung kund gab. Eine genauere Untersuchung stellt fest, dass die Bindegewebswucherungen von der capsula Glissonii ihren Ausgang nehmen, und man findet denn auch in den Bindegewebsschwielen stets die verdickten und zum Teil obliterierten Aeste der Leberarterie und Pfortader sowie der Gallengänge vor. In hohem Grade bemerkenswert ist, dass die zur Narbenbildung führende Bindegewebswucherung in den Knoten durchaus nicht in entsprechender Weise mit regressiver Metamorphose einhergeht. Es sind sogar auffallenderweise die rückläufigen Veränderungen an den Knoten übersehbar gering. Die Darmserosa zeigt reichliche mattweisse Fleckung. Die Flecken lassen sich leicht abstreifen und es zeigt sich mikroskopisch, dass sie bedingt sind durch die Anwesenheit reichlicher mit

Fettpfröpfchen durchsetzter abgestossener peritonealer Deckzellen. Die mikroskopische Untersuchung der Knötchen im subkutanen Gewebe des Thorax, ferner der verhärteten Inguinaldrüsen ergab die Anwesenheit von polymorphen zum Teil in regressiver Metamorphose befindlichen Epithelzellen. Die Darmschleimhaut cyanotisch, im Dünndarm viel blutiger Schleim. Schwellung der Follikel im Ileum. Die mikroskopische Untersuchung der Thromben in den Lebervenen konstatierte die Abwesenheit von Karzinomzellen. Die karzinomatösen Knoten in der Leber bestanden aus polymorphen Epithelzellen, die den in den Lymphdrüsen gefundenen glichen. Die Nieren zeigten bei relativ leicht löslicher Kapsel eine höckrige Oberfläche neben Andeutung von sogenannter embryonaler Lappung. Konsistenz derb, Farbe dunkelrot, Rinde leicht verschmälert und von grauem Bindegewebe durchsetzt. Die Milz klein, mit der Umgebung verwachsen, mit fester dunkelroter Pulpa. Die retrogastralen Lymphdrüsen geschwollen und verhärtet. Pankreas ziemlich konsistent und gross, sonst unverändert. Linke Nebenniere zeigt knötchenförmige Hyperplasie der ganzen Rinde, in der Marksubstanz der rechten Nebenniere findet sich eine schwielige weisse Masse. In Mastdarm und Scheide nichts Bemerkenswertes. Uterus nach vorn flektiert, Cervix stark erweitert, ebenso äusserer Muttermund, Schleimhaut des Cervix sukkulent, sehr gefässreich; auch die des Uterus verdickt. Unter der Serosa des Uterus eine Reihe von Fibromknötchen. Rechtes Ovarium verhärtet und geschrumpft; Parenchym stark reduziert. Das linke Ovarium ist in eine grosse Cyste verwandelt, welche einen chokoladefarbenen Brei enthält. Die weitere Untersuchung des Herzens ergibt, dass die linke Herzhöhle erweitert und die Mitralis stark schwielig verdickt ist. Die Wand des rechten Ventrikels ist reichlich mit Fett durchwachsen. Der linke Ventrikel

zeigt braune Muskulatur. Auch die Schleimhaut des Oesophagus zeigt cyanotische Verfärbung. Rechte Lunge weist in der Spitze eine kleine Narbe auf, sonst ganz lufthaltig, im Unterlappen ödematös. Am linken Lungenhilus eine die Bronchien umhüllende mächtige Schwiele. Auch um die tiefer in der rechten Lunge gelegenen Bronchien Schwielen, die zu beträchtlichen Verengerungen führen. Mehrere kleine dunkelrote graugefleckte Herde pneumonischer Infiltration finden sich im Unterlappen. Die Bronchialschleimhaut dunkelrot, Bronchien reichlich mit Schleim gefüllt. Die Drüsen am Hilus in Schwielen eingebettet, klein und schwarz. Auch linkerseits finden sich Bronchostenosen und schwielige Veränderungen entlang den Hauptbronchien. Auch in linker Spitze kleine Narbe, Oberlappen lufthaltig. Auch im linken Unterlappen fleischrote, teigige herdförmige Infiltration. Beide Unterlappen etwas ödematös. Der freie Rand der Epiglottis unregelmässig, ohne grössere Defekte. Rachenwand, weicher Gaumen, Zunge und Zungengrund keine Defekte oder Narben, ebensowenig im Bereich des Kehlkopfs und der Trachea.

Die pathologisch-anatomische Diagnose ergab:

Carcinoma diffusum et nodosum desmoplasticum hepatis.

Perihepatitis adhaesiva. Hepar lobatum.

Thrombosis venarum nonnullarum venae hepaticae.

Perisplenitis adhaesiva.

Catarrh. chron. tractus intestinalis ex cyanosi.

Nephritis interstitialis chronica cum cyanosi renum.

Tumor substantiae medullaris gland. suprarenalis dextrae (carcinomatosus?).

Hyperplasia nodularis substantiae corticalis gland. suprarenalis sinistrae.

Fibromata parvula subserosa uteri.

Endometritis chronica praecipue cervicalis cum dilatatione cervicis.

Cystis magna haemorrhagica inveterata ovarii sinistr.

Pleuritis adhaesiva bilateralis.

Cicatrix apicis utriusque pulmonis.

Bronchopneumonia lob. inf. utriusque pulmonis.

Induratio cicatricans hili utriusque pulm. et Peribronchitis fibrosa cum stenosi bronchorum Oedema, Hypostasis pulm.

Bronchitis diffusa.

Hypertrophia ventriculi dextri cordis cum infiltratione adiposa.

Dilatatio ventr. sinistri cum atrophia fusca.

Residua endocarditis valv. mitralis, Ascites cum degeneratione adiposa epitheliorum serosae.

Glandulae retrogastrales et inguinales carcinomatosae. Noduli carcinomatosi subcutanei thoracis.

Mikroskopisch handelte es sich um ein Karzinoma solidum; nur stellenweise fanden sich Andeutungen von Lumenbildung in den Karzinomsträngen. Die Karzinomepithelien waren relativ klein; die Beschaffenheit der Kerne erinnerte an die Kerne der Gallengangsepithelien. Ueberall trat eine Zusammenordnung der Karzinomzellen zu schmalen Strängchen hervor, die durch reichliche seitliche Verbindungen zu einem zierlichen Netzwerk vereinigt waren. Dieses Netzwerk entsprach in den jüngeren Geschwulstabschnitten durchaus dem Netze, welches die Leberbalken beziehungsweise die Blutgefässe eines Leberläppchens darstellen, eine Tatsache, die ohne weiteres aus dem Wachstum des Karzinoms erklärlich wurde: Man sah nämlich an der Peripherie der Krebsknötchen und Knoten ein Vordringen der Karzinomzellen in die Blutgefässe der Leberläppchen; dabei kamen sehr häufig Schmelzungen zwischen Leberbalken und Krebszellen zustande, wodurch dann der Anschein

erweckt wurde, als wandelten sich die Leberbalken an vielen Stellen direkt in die Karzinomstränge um. Obwohl die Bilder manchmal sehr täuschend waren, da Leberbalken und Krebsstränge ungefähr gleiches Kaliber besassen, und da die Grenze zwischen beiden fast nirgends scharf erschien, so konnte es eben doch nicht ausgeschlossen werden, dass die betreffenden Bilder durch eine sekundäre, durch die besondere Art des Wachstums des Karzinoms inaugurierte Verbindung zwischen krebsigem und normalem Parenchym zustande kamen.

Während einerseits das Karzinom in den Leberkapillaren wuchs, sah man andrerseits auch eine ausgedehnte Besetzung der Lymphgefässe mit Krebszellen; dies war besonders in der capsula Glissonii der Fall. Was nun dieses Karzinom besonders auszeichnete, das war der starke Reiz, den es auf das Bindegewebe der Leber ausübte: es waren, wie dies schon aus dem Sektionsprotokoll hervorgeht, die grösseren Karzinomknoten durch die Entwicklung eines mächtigen, rötlichweissen Bindegewebes ausgezeichnet. Es war dies um so auffallender, als sich sonst in der Leber nichts von abnormer Bindegewebsentwicklung feststellen liess; nur im Bereich der Krebseruptionen war eine Bindegewebsentwicklung zu bemerken, die schon bei den kleinsten Krebsherden hervortrat und hier von den krebsig besetzten Kapillarwandungen ausging und die mit dem Wachstum der Krebsknoten immer grössere Dimensionen annahm. Die Krebsknoten von einigem Umfang zeigten alle eine von der Peripherie nach dem Zentrum zunehmende Entwicklung eines gefässreichen und von Blutungen durchsetzten Bindegewebes, und es ging Hand in Hand mit der mächtigen Bindegewebsentwicklung eine quantitative Abnahme des in die Bindegewebsmassen eingelagerten Karzinomparenchyms; in den ganz

zentralen Partien grösserer Knoten war dann nichts mehr von Krebsgewebe zu sehen, sondern es fand sich hier nur noch eine Schwiele, welche verdickte und obliterierte Gefässe einschloss. Bei ganz schwacher Vergrösserung konnte man in den schwieligen Centren grösserer Knoten eine ganze Reihe von Balken der capsula Glissonii eingeschlossen finden mit den zum Teil obliterierten durch frischere und ältere häufig auch bindegewebig organisierte Thromben verschlossenen Aesten der Leberarterien und Pfortader und mit den zugehörigen Gallengängen. Diese Balken der capsula Glissonii gingen von der Peripherie ohne scharfe Grenze in das übrige schwielige Gewebe, in welches sie eingeschlossen waren, über, so dass kein Zweifel sein konnte, dass ein Teil des schwieligen Gewebes überhaupt von der capsula Glissonii geliefert wurde. Was die feinere Beschaffenheit des so reichlich neugebildeten Bindegewebes anlangt, so war es ein an Spindelzellen verschieden reiches, in den älteren Abschnitten aber ganz kernarmes fibrilläres Gewebe, das relativ geringe sogenannte kleinzellige Infiltrate aufwies. Stellenweise erscheint das Bindegewebe ödematös; es war, wie oben schon erwähnt, ziemlich gefässreich. Von sonstigen interessanten Einzelheiten ist noch zu erwähnen, dass die Pfortader bis in die grösseren Aeste hinein auch ausserhalb der Krebsknoten ausgedehnte Thrombosierung zeigte; manchmal waren hierfür beginnende Krebsinfiltrate der Pfortaderwand verantwortlich zu machen. Die Thromben waren überall gewöhnliche gemischte Thromben ohne Besatz von Krebszellen. Ferner waren an dem nicht krebsig infiltrierten Lebergewebe häufig starke Erweiterungen der Gefässe und Blutungen zu konstatieren, endlich vikariierende Hypertrophie der Leberzellen.

Als letzten bemerkenswerten Befund in der Leber müssen wir aber noch die Anwesenheit von eigenartigen

Gallengangsneubildungen in der capsula Glissonii erwähnen, das Vorhandensein von kleinen Herdchen, die sehr an das Bild des Fibroadenoma pericanaliculare mammae erinnerten. Es waren das kleine knötchenförmige Herde an Gallengangsschläuchen, um welche das Bindegewebe konzentrisch geschichtet war. Manche tubuli zeigten eine starke Wucherung des Epithels und liessen ein lumen nicht mehr erkennen, so dass man es hier vielleicht mit einer beginnenden krebsigen Metamorphose zu tun hat. Die Auffassung war nicht ungereimt, dass diese kleinen adenomartigen Herdchen in der capsula Glissonii vielleicht örtliche Missbildungen darstellten, von denen später aus irgend welchen Ursachen die Karzinomentwicklung vor sich gegangen wäre.

In den Lungen ging die metastatische Krebsentwicklung stellenweise mit starken pneumonischen Erscheinungen und hämorrhagischen Infarkten einher. Es war die Lunge sehr ausgedehnt metastatisch erkrankt, und es fanden sich die Geschwulstmassen teils in den grösseren und kleineren Lymphgefässen der Lunge, teils diffus in das Lungenbindegewebe infiltriert, teils in den Alveolarräumen vor. Am Lungenhilus war die Infiltration des Bindegewebes um die grösseren Gefässe und Bronchien sehr ausgedehnt, auch waren hier die Lymphdrüsen krebsig durchwuchert. Das Bindegewebe erschien auch hier überall in reaktiver Hyperplasie begriffen. Zum Teil waren die Wände grösserer Bronchien bis an die Epithelschicht hin vom Krebs durchwachsen, und es waren nur die Knorpel frei von der krebsigen Infiltration; bei vielen Bronchien war auch die Epithelschicht zerstört, andrerseits sah man die mit den grossen Gefässen parallel ziehenden Lymphgefässe mit Karzinommassen wie ausgespritzt; Venen und Arterien zeigten produktive Prozesse an der Intima bis zur völligen Obliteration. Die Entwicklung der Krebszellen in dem Lymphgefäss-

system der Lunge war viel ausgebreiteter als die Verbreitung im Bereich des eigentlichen Lungenparenchyms, also innerhalb der Alveolen. Jedoch fehlten auch Herde von lobulärer krebsiger Pneumonie nicht völlig.

Endlich sei noch der ausgedehnten Thrombenbildung in den Aesten der Lungenvenen gedacht; die Thromben waren auch hier gemischte Thromben und keine krebsigen.

Schliesslich sei noch angeführt, dass die kleinen in der Niere gefundenen Geschwülstchen nichts mit dem Lebertumor zu tun hatten, sondern dass es sich um die bekannten papillären Adenome handelte.

Nach diesem Befund haben wir es mit einem primären knotigen Leberkarzinom zu tun, welches wegen der starken Bindegewebsreaktion zu den sogenannten desmoplastischen gerechnet werden darf. Soweit wir die Literatur überblicken, sind derartige Krebse in der Leber äusserst selten. Bezüglich des Ausgangspunktes des Karzinoms wies die Form der Zellen auf die Gallengänge hin, und wir konnten auch in der capsula Glissonii zerstreute kleine fibro-adenomartige Herde nachweisen, die aus gewucherten Gallengängen und konzentrisch angeordneten Bindegewebsmassen bestanden. Diese Herde erinnerten sehr an einen Befund, wie er bei der angeborenen Cystenleber manchmal zu erheben ist. Wir haben der Vermutung Raum gegeben, dass es sich hier um örtliche Gewebsmissbildung handelt, die später der Ausgangspunkt der Karzinomentwicklung wurde. Auch in den ausgebreiteten Lungenmetastasen trat die desmoplastische Eigenart des Karzinoms hervor; es war die grossartige Metastasenbildung in der Lunge nicht auf dem Blutwege, sondern wie das ganze mikroskopische Bild zeigte, auf dem Wege der Lymphbahn zustande gekommen; bemerkenswert war, dass auch bei diesem Karzinom eine Cirrhose der Leber fehlte,

und dass die Bindegewebsentwicklung nur im Bereich der krebsigen Entartung zu bemerken war.

Wir glauben mit unsern drei Fällen: einem primären Spindelzellensarkom der Leber, einem primären diffusen wahrscheinlich vom Leberparenchym ausgegangenen Leberkrebs in einer Fettleber ohne Cirrhose mit einer isolierten Harnblasenmetastase, endlich einem primären desmoplastischen wahrscheinlich von den kleinen hepaticalen Gallengängen ausgegangenen Krebs der Leber mit ausgedehnter sekundärer Lymphgefässkarzinose der Lunge einen bescheidenen Beitrag zur Kasuistik der primären malignen Tumoren der Leber geliefert zu haben.

Am Schlusse der Arbeit angelangt erfülle ich die angenehme Pflicht, meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. v. Rindfleisch für die gütige Uebernahme des Referats und Herrn Prof. Dr. Borst für die bei dieser Arbeit freundlichst gewährte Anleitung und Hilfe meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Borst, Lehre von den Geschwülsten.

Lubarsch u. Lengemann, Beiträge zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten 1894.

Lubarsch u. Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen und speziellen Pathologie.

Eggel, Ing.-Dissert. München 1901—02.

Runte, Ing.-Dissert. Würzburg 1901—02.

Weiss, Ing.-Dissert. Würzburg 1901—02.

Fischer, über primäre Sarkome der Leber, Ing.-Dissert. Würzburg 1900.

Orth, über primäres Lebersarkom, I.-D. Strassburg 1885.

Arnold, 2 Fälle von primärem Angiosarkom der Leber, Ziegler's Beiträge Band VIII 1890.

Ziegler, Lehrbuch der speziellen Pathologie.

Naunyn, über die Entwicklung der Leberkrebse, Reichert's u. Du Bois-Reymond's Archiv für Anatomie und Physiologie 1866.

Fetzer, Beitrag zur Histogenese des Leberkrebses, I.-D. Tübingen 1868.

Kind, Beitrag zur Histogenese der primären Leberkrebse, I.-D. Kiel 1882.

Delkeskamp, über das primäre Leberkarzinom, I.-D. Freiburg 1896.

Schüppel, Pathologische Anatomie des Leberkrebses, v. Ziemssen's Handbuch der speziellen Pathologie u. Therapie 1878 Bd. 8 Th. 1, S. 284.

Nelke, ein Fall von primärem Leberkrebs, I.-D. Kiel 1894.

Lebenslauf.

Ich, Otto Emanuel Arnold Fuhrhans, wurde geboren am 5. Oktober 1877 als Sohn des damaligen Postsekretärs Fritz Fuhrhans und seiner Ehefrau Ottilie geb. Vehling zu Bückeburg Fürstentum Schaumburg-Lippe. Zuerst besuchte ich die Volksschule, dann die höhere Knabenschule zu Frankenberg in Hessen-Nassau und trat Ostern 1890 in die Quarta des Gymnasiums zu Corbach (Fürstentum Waldeck) ein. Ostern 1898 erhielt ich das Zeugnis der Reife und bezog die Universität Jena, wo ich im Sommersemester 1898 beim 5. Thüringischen Infanterie-Regiment No. 94 meiner Dienstpflicht als Einjährig-Freiwilliger genügte. In Jena bestand ich das Tentamen physicum und ging im Sommersemester 1901 nach Würzburg, wo ich die ärztliche Staatsprüfung ablegte und am 23. Dezember 1903 die Approbation als Arzt erhielt. Zur Zeit leiste ich meine Restdienstpflicht als einjährig-freiwilliger Arzt im k. b. 2. Feld-Artillerie-Regiment Horn ab.

Vorstehende Dissertation habe ich unter Anleitung des Herrn Professor Dr. Borst verfasst.